

儿童铅中毒

沈晓明　主编

人民卫生出版社

儿童铅中毒

沈晓明 主编

编 者

颜崇淮 敖黎明 赵 薇

Jane S. Lin-Fu 吴圣楣

洪昭毅 孙爱贞

人民卫生出版社

儿童铅中毒

沈晓明 主编

人民卫生出版社出版
（北京市崇文区天坛西里10号）
北京市卫顺印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

850×1168毫米 32开本 7$\frac{1}{4}$印张 195千字
1996年8月第1版 1996年8月第1版第1次印刷
印数：00 001—9 070

ISBN 7-117-02499-2/R·2500 定价：14.00元

序

《儿童铅中毒》这本书的出版是重要的和及时的，它将引起我国广大儿科临床及预防工作者对儿童铅中毒问题的应有重视。

在工业发达国家，儿童铅中毒问题受到重视和多方面研究已经20余年。这些研究涉及铅接触的来源，儿童铅吸收、排泄及体内储留的特点，铅对血红素、双羟化维生素D_3及中枢神经某些物质代谢过程和Ca^{++}等第二信号系统的干扰，铅对儿童体格生长、心理发育及行为、听觉及神经传导的损害，对妊娠过程及结局的消极影响，以及诊断方法、防治措施等丰富的理论和实践知识。1994年在美国举行的儿童铅中毒预防国际大会反映了铅中毒发生的全球普遍性和与会国家对此问题的重视。

本书将阐述以上提及的诸方面知识，包括上海市儿科医学研究所和我国其他一些单位的调查研究结果。上海市儿科医学研究所的部分工作是在纽约Montefiore医学中心环境科学部主任John F. Rosen教授启发和鼓励下在研究所开展的，另一部分是主编者近年在Montefiore医学中心进行的。Montefiore医学中心已与上海市儿科医学研究所、新华医院结成儿童铅中毒防治研究合作中心，使此重大课题今后的跨国研究有了国际协作的基础。

鉴于改革开放以来我国工业化和城市化的迅速发展和基于几个城市的初步调查，可以推断我国儿童铅中毒的发生率必定很高。因此，《儿童铅中毒》作为此问题在国内首先问世的专著必会受到儿科医生和保健工作者的欢迎，并将推动关心下一代的学者们对儿童铅中毒进行更深入、广泛的研究。不仅如此，它还可能带动在更大范围内关于环境健康的研究。

郭　迪

1995 年 12 月

序

CHINA MUST RECOGNIZE CHILDHOOD LEAD POISONING AS A CRITICAL PUBLIC HEALTH PROBLEM THAT THREATENS ITS NATIONAL DEVELOPMENT

During the past 6－7 years, an extensive database has been published providing a direct link between low level lead (Pb) exposure in young children and deficits in neurobehavioral － cognitive performance manifested later in childhood through adolescence. These deficits include loss of IQ points coupled to deficits in learning, comprehension, abstract thinking, language development, memory, math, spelling, reading, writing, attention and impulse control. Ultimately, the most severely affected children are learning disabled and unable to cope and understand daily living skills involving judgement and responsibility. These irreversible adverse health effects of lead have been demonstrated at least to blood lead (BPb) levels of 0.483μmol/L; and no specific blood lead threshold of these

effects has been discerned. Thus, federal agencies in the United States and other advisory groups have redefined childhood lead poisoning as a BPb level equal to or greater than 0.483μmol/L. These agencies and advisory groups arrived at this definition of childhood lead poisoning through consensus of informed lead experts and through preparation of scientific documents assessed by the peer review system.

Childhood lead poisoning is still widely pervasive in the United States today as a result of the widespread use of lead-based paint used over several decades in residential housing, until it was banned in 1978. Although lead-based paint was banned in 1978, the amount of this residual type of paint is substantial. It is currently estimated that about 3 million tons of lead-based paint still exist in American housing, where young children, through normal hand-to-mouth activity, ingest small particles of leaded paint when paint peels from the walls or when housing is repaired or renovated. This primary source of lead in North America, like virtually every source of lead that enters commerce and children's bodies, represents a widespread disease with irreversible neurobehavioral and cognitive deficits; and this disease is totally preventable. Although progress has been far too slow in the United States to eliminate this preventable disease, the 90% phaseout of Pb in gasoline in 1982 has led to a 4-fold decrease in the average BPb values of children one to five years of age over the past decade.

Countries, such as China, which are rapidly industrializing, face an immense challenge to prevent further environmental lead contamination through strict source control. It is reasonable to suggest that nothing is more basic to sustain national development than protection of young children, who are the most critical intellectual, economic and social resource for the future. Sustainable national development is directly linked to the protection of the intellectual and behavioral growth of young children today, who become the leaders

of future generations.

The International Covenant on the Rights of the Child was adopted by the U. N. General Assembly on November 19, 1989. This covenant stated the principle that children require safe-guards and care, including the highest attainable standard of health and access to facilities to ensure that no child is deprived of her or his right to such health services. Health services in the covenant included assurances of providing high quality preventive and primary health care to all children. One of China's major contributions in health care for its own children, and as an extraordinarily successful example for other developing countries, is its emphasis on prevention. Preventive health paradigms in China continue to be outstanding accomplishments for developing and so-called developed countries to follow.

Unfortuantely, far too little attention has been directed to general preventive principles in the field of environmental health, particularly in children. In this regard, environmental lead exposure of young children is likely exacting an enormous toll on China's future development. Although there are no reliable national data on the prevalence of lead piosoning (BPb equal to or greater than 0.483μmol/L) in Chinese children one to six years of age, who are the most suceptable group to the toxic effects of lead, it is anticipated that the prevalence of childhood lead piosoning is considerably greater than 50%. Current data indicate that China ranks number 4 (world—wide) as a producer of lead ores and ranks number 5 (world—wide) in the refining of this metal for commercial uses. The marked increase in the number of automobiles in China, all of which consume leaded gasoline, is likely to yield a prevalence of childhood lead poisoning considerably above 50%, absent any exposure from industrial lead emissions and any other sources of lead, such as those in food, canning, toys, ceramics, water and other sources. In this regard, the singular public health advance in the United States over the past decade was the

almost total phase-out of lead in gasoline in 1982. In 1978—1980, the average BPb in young American children was 0.627μmol/L and the prevalence of childhood lead poisoning approached 90%. In contrast, in 1988—1991, the average BPb in young children was 0.145μmol/L and the overall prevalence was 8.9%.

The evidence of societal harm from lead exposure in infancy (and adulthood) is compelling. Lead exposure involves large numbers of young children, women of child bearing age and pregnant women, who are at particularly high risk for serious adverse health effects of lead. The developing fetus is at high risk to small amounts of lead exposure through maternal transfer of this toxic metal across the placenta. Higher exposure of young female children will yield more lead crossing the placenta during their future pregnancies. Three considerations must be emphasized: 1) Lead produces adverse health effects on a full spectrum of the population, as noted above, in addition to workers in lead industries, and on individuals, such as young children, at remarkably high prevalence rates; 2) Lead is a multimedia toxicant whose total intake by at risk populations is a function of all sources of exposure; 3) Lead production and uses invariably lead to environmental contamination and widespread dispersion, both of which perturb the health of the most susceptible populations. In the United States, it has been estimated that if every American's BPb value decreased by 0.048μmol/L yearly, the net annual savings would be $17.2 billion, which reflect societal losses in health care, education and productivity in the workplace.

It is virtually certain that childhood lead poisoning is a national disease in China of major dimensions that has a markedly negative effect on the competitiveness of Chinese society today and in the future. Until a meaningful national program is mounted in China, with a focus on local and national surveys to define the exact prevalence of this totally preventable disease and with a dedicated focus to control

environmental pollution from all sources of lead, the full growth potential of millions of Chinese children is likely to be irreversibly impaired.

Professor John F. Rosen
Head, Division of Environmental Sciences,
Albert Einstein College of Medicine,
Montefiore Medical Center, Bronx, New York 10467, USA
Chairperson, Centers for Disease Control,
Advisory Committee on Preventing Lead Poisoning
in Young Children, 1985 and 1991.

前　　言

工业化和城市化在给人类带来现代生活的同时，也带来一系列社会和健康问题，儿童铅中毒即是其中之一。其实，早在100年前，儿童铅中毒已经作为一种独立的儿科疾病为临床儿科学家所认识，之所以在近一个世纪后重新受到重视和关注是因为3个原因。其一，现代生物医学技术的发展，使既往严重威胁儿童健康的营养和感染性疾病逐渐减少。与此同时，交通和工业发展所产生的环境问题却日益突出，成为儿童健康的新隐患。其二，生物医学模式的转变使人们不但注重致病因素对躯体健康的影响，也重视对心理健康的危害；不但注重临床状态的影响，也重视在亚临床状态的危害。其三，在20世纪，人们得到一个共识：21世纪国家与国家、民族与民族、人与人之间的竞争主要是智力的竞争，任何有损于群体和个体智能发育的因素不仅影响人类健康水平，更是攸关国家和民族的前途。在这样的时代背景下，儿童铅中毒再次成为医学界众所关注的重要课题。

国内的研究虽刚起步，但现有资料足以证明，儿童铅中毒正威胁广大儿童的健康，其普遍性和严重性远远超过我们的预料，亟待引起全社会的关注。本书旨在通过对国内外儿童铅中毒研究的历史回顾和现状分析，对关于儿童铅中毒新知识、新概念、临床和研究新方法的系统介绍，使正在或将要从事儿童铅中毒工作的专业人员对这一危害全球儿童的疾病有一个全面的、新的认识，并希望通过该书的出版吸引更多的专业人员从事这项造福后代的事

业。

全书分 10 章，内容涵盖历史与现状、环境中铅的来源、机体内铅的代谢、铅毒性对机体的影响以及儿童铅中毒的预防和处理等各个方面。每个方面的问题均述及临床和研究两个层面。临床医学方面的内容主要沿着病因、病理生理、临床表现、诊断、治疗和预防这条主线展开。这部分内容可望有助于临床儿科医生和儿童保健工作者掌握识别和处理儿童铅中毒的方法。在研究方面，着重介绍近年来环境医学、毒理学、流行病学和儿科学方面的研究成果，并刻意介绍目前研究方法学上存在的一些问题和今后的研究方向，希望能够对从事公共卫生、毒理、流行病学和儿科学基础、临床研究的专业人员有所帮助。

本书主要由上海第二医科大学儿童铅中毒防治研究中心的研究人员编写，上海市儿科医学研究所吴圣楣教授、上海第二医科大学新华医院洪昭毅教授、上海中医药大学孙爱贞教授参加了部分章节的编写工作。特别要感谢美籍华人、儿童铅中毒研究的先驱者、美国联邦政府儿童铅中毒预防计划主任 Jane S. Lin－Fu 博士，他在百忙之中抽时间完成了“国际儿童铅中毒研究的历史与现状”一节。

我在博士研究生期间的导师、我国著名的儿科医学家和教育家郭 迪教授以及我在美国从事博士后研究期间的导师、儿童铅中毒研究权威、美国爱因斯坦医学院环境科学部主任 John F. Rosen 教授分别为本书作了序，谨致谢意。

沈晓明

1995 年圣诞节于美国纽约

目　录

第一章

儿童铅中毒的历史和现状

改革开放以来，随着国民经济的发展，我国儿童的整体健康水平正在逐步改善，新生儿死亡率逐年下降，既往严重威胁儿童健康的感染性疾病和营养不良也有所控制。但与此同时，工业和交通业的迅猛发展，使工业化和城市化而致的儿童健康问题逐渐突出且日显严重，目前了解和研究最多的是环境铅污染引起的儿童铅中毒。

铅是一种具有神经毒性的重金属元素，在人体内无任何生理功用，其理想的血浓度为零。然而，由于环境中铅的普遍存在，绝大多数个体中均或多或少存在一定量的铅，铅在体内的量超过一定水平就会引起对健康的危害。儿童由于代谢和发育方面的特点，对铅毒性特别敏感。60 年代以前对儿童铅中毒的认识停留在临床阶段，只有出现抽搐、惊厥和昏迷时才考虑铅中毒的诊断。此后的研究发现，铅中毒对机体的损害早在出现临床症状以前已经存在，从而提出了亚临床性铅中毒的概念。以后不断有研究证实，血铅水平在 0.483μmol/L 左右时，虽尚不足以产生特异性的临床表现，但已能对儿童的智能发育、体格生长、学习能力和听力产生不利影响。1991 年美国国家疾病控制中心（centers for disease control，CDC）制订新的儿童铅中毒诊断标准为血铅水平超过或等于 0.483μmol/L，不管是否有相应的临床症状，体征和其他血液生化

变化。这一标准已在 1993 年得到美国儿科学会（American academy of pediatrics，APA）的承认，并在 1994 年举行的第一届全球儿童铅中毒预防大会上为来自 30 个国家和地区的官员和学者进一步认定。在最近修订的第 15 版《Nelson 氏儿科学》中，也根据这一标准对儿童铅中毒作了重新定义[1]。

儿童铅中毒主要影响儿童的智能发育和体格生长，直接关系到 21 世纪国民的素质和国家民族的未来，世界各国对儿童铅中毒研究和预防均十分重视，在美国等发达国家已视之为头号儿童环境健康问题，不但每年投以巨资进行研究，还以法律的形式来保证相应预防措施的实施。相比之下国内对此尚未给予足够的重视，远不适应于严峻的现实状况。

第一节　国际儿童铅中毒的历史和现状

儿童铅中毒问题的出现是近代预防医学历史上一个极其矛盾的现象。在这一时期，预防医学成为公共卫生的基础，使脊髓灰质炎、麻疹等儿童常见传染病和坏血病、佝偻病等常见营养性疾病的发病率大为下降；但儿童铅中毒却被忽视。其实早在 20 世纪初，医学界已认定儿童铅中毒是可预防的疾病；但在本世纪的前 70 年中，当婴儿和儿童的发病率和死亡率急剧下降，儿童铅中毒这一人为的疾病却大为盛行。根据 1976 年至 1980 年在全美国各地通过多阶段分层抽样的全国第 2 次健康和营养调查（the second national health and nutrition examination survey，NHANES Ⅱ），有 77.9%的 6～74 岁人口和 87.8%的 6 月～5 岁儿童血铅水平超过目前所接受的安全界限（0.483μmol/L）；2%的 6～74 岁人口和 4%的 6 月～5 岁儿童其血铅水平超过 1.448μmol/L[2]。在其他国家，虽然尚未见到类似大规模的研究调查报道，但零星的文献报道足以证明儿童铅中毒并非美国特有，而是一个全球性的问题。

本节就儿童铅中毒这一公共卫生问题作历史性的回顾和现状的综述。由于美国在儿童铅中毒的研究和预防中起着关键的作用，本节对美国所进行的工作做了较详细的介绍。

一、铅——一种古老的金属

大约在6000年以前，铅作为一种金属已经为人们所认识。在公元前2500年，大量的铅在西南亚和欧洲被开采出来[3]。由于铅的柔韧和抗腐蚀等良好的物理特性，其在古代文化中有非常广泛的应用，而且，有些自古已有的应用至今仍然是造成儿童铅中毒的原因。

在古埃及和印度，铅曾作为治疗疾病的药物，如氧化铅和硫酸铅用作制造治疗眼疾的软膏。在那些地区，铅还作为化妆品广为应用。铅的毒性作用也就是在此时开始被人们所认识。在中国，早在远古时期，就有人使用含铅和汞的“万应灵药”（金丹），在后汉时期，这种制剂已被非常普遍地应用。据传，这种“万应灵药”可以治疗癫痫，也可使人长命百岁。

在古文明的早期，含铅或铅制的水管、锡制器皿、铅铜容器、釉彩陶器和颜料等的应用也引起危险的人体铅暴露。铅制的水管早在古文明时代的早期已经开始使用。这种水管在西南亚的美索不达米亚、古埃及、古希腊和庞贝遗址均能被发现。著名的罗马水管引水系统更使得铅名声卓著。据记载，仅建造里昂的一个泵站就用了12 000吨铅[3]。

另一古代重要的铅暴露源是含铅的餐具和厨具。中国古代在汉朝（甚至可能是周朝）之前，在制作餐具时用含铅的釉彩作为装饰。中国古代特有的青铜器含铅量可能超过30%。铅质厨具最早起源于印度、波斯湾地区、埃及和美索不达米亚[4]。古罗马王朝盛行使用这种器具，并用以作为酿酒的容器，以致于有不少历史学家推测铅中毒可能是罗马王朝毁灭的原因之一[3~5]。

尽管如此，目前含铅的厨具，特别是釉彩陶器仍然在发达国家和发展中国家造成铅暴露的危害。从古代民间疗法和化妆品，到旧的铅质水管和餐具、厨具，这些古时候即已开始的铅在日常生活中的应用在20世纪即将过去的今天依然在全球范围内造成威胁。在最近几十年来，仍然有使用中国、墨西哥、阿联酋的传统民间疗法，印度、科威特、尼日利亚的化妆品，墨西哥和其他地

方的陶器等引起严重铅中毒的报道[5,7]。

二、对铅毒性的早期认识

铅的毒性作用很早以前就为人们所认识。公元前 2 世纪的希腊诗人和内科医生 Nicander 首先发现因为摄入铅黄和铅白（碳酸铅）而引起铅中毒的临床病例。他对病人临床表现的描述中有经典的严重铅中毒症状和体征，如腹痛、便秘和苍白、瘫痪。公元 1 世纪的著名内科医生、植物学家和药理学家 Dioscorides 发现，人体摄入铅化合物和吸入铅烟后发生腹绞痛和瘫痪，由此确定了铅暴露有两条可能的途径，即经消化道和呼吸道。用铅质器皿酿酒的希腊和古罗马时代的人对铅毒性已有了解，但他们并没有停止使用过这些有害的东西。几个世纪以来，已经有许多次由于铅污染食物和饮水而引起铅中毒大爆发的报道。在中国古代，摄入含铅“万应灵药”引起的中毒症状已经为人们注意，事实上这些综合征正是典型的铅中毒表现，但当时人们并不直接将此归因于铅的毒性作用[3,4]。

随着工业革命的兴起，铅中毒和其他职业性疾病一样急剧增多。在 19 世纪早期，职业性铅中毒被认为是死神，它招致许多铅作业工人出现脑病、瘫痪，甚至死亡。在从事铅作业劳动的女工或丈夫从事铅作业劳动的妇女，不育、流产、早产非常常见，其产下的婴儿死亡率也特别高。以低出生体重、惊厥、体格和精神发育迟缓为表现的先天性铅中毒成了工业化的副产品。由于对铅暴露对妇女生育方面的不良影响的认识，有些工业化国家在 19 世纪后期制定出禁止在铅污染工业雇佣女性的劳动法规。以后随着工业污染状况的改善和对妇女从事铅作业劳动的限制，传统的先天性铅中毒已不再常见[3,7~9]。

三、儿童铅中毒演变成一个公共卫生问题的过程

在工业革命以后，铅中毒被认为是一种很少危及儿童的职业性疾病。但在 1890 年，澳大利亚布里斯班儿童医院的内科医生 Turner 遇到 1 例 5 岁儿童外周性瘫痪的奇怪病例。到 1897 年，

Turner 总共遇到类似病例 76 例；其时，他虽然作出了铅中毒的诊断，但仍有 7 例死亡[10]，且对铅暴露的来源仍然一无所知。直到 1904 年，这个谜为 Turner 的同事 Gibson 医生解开。一篇题为"围廊和墙壁上的油漆是昆士兰儿童铅中毒的原因"[11]的具有里程碑意义的论文不但指出了居室中的含铅油漆是年幼儿童铅中毒的主要原因，还指出铅尘在铅暴露中的重要性和儿童在玩耍时将手放在口内（手—口动作）在摄入铅尘过程中的重要性。Gibson 还观察到铅中毒发病的季节变化，这一变化规律以后在美国也被证实，但未曾得到圆满的解释。在研究的基础上，Gibson 在 1904 年即得出结论，儿童铅中毒是可以预防的。

澳大利亚的经验并未得到世界上其他国家的重视。美国的健康工作者起初认为铅中毒仅仅是澳大利亚特有的健康问题。但在 1924 年，Ruddock 研究发现，美国儿童事实上生活在一个"铅的世界"中，并列举了一些具有危害作用的铅源：住房、玩具和家具中的含铅油漆，食物容器和食物色素中所含的铅，药用软膏中所含的铅等[12]。他认为异食癖是铅中毒的重要因素，这一观点至今仍被广为接受。1933 年，Mckhann 报道了 1924～1933 年间在波士顿儿童医院治疗的 89 例儿童铅中毒病例[13]。含铅油漆是这些儿童铅中毒的主要原因。这些患儿半数以上（45 例）有铅中毒脑病，其中 11 例死亡。铅中毒脑病使得人们认为铅中毒是具有明显临床症状和体征的临床疾病；40 年后，当人们确认存在亚临床性铅中毒时，这一错误认识才得以纠正。

到 50 年代，儿童铅中毒在美国一些大城市的贫民窟中已经非常普遍，卫生行政部门开始进行一些发现病例和宣传教育工作。这一时期所得到的一些数据是触目惊心的：1950～1960 年在巴尔的摩发现 611 例铅中毒患儿，其中 48 例死亡；1950～1954 年在纽约发现 143 个病例，其中 39 例死亡；1955～1960 年在费城发现 223 例儿童铅中毒，其中 41 例死亡。以后，随着发现病例工作的深入，发现的病例数越来越多，但死亡率逐渐下降[14]。

纵然在这样的努力下，铅中毒脑病在 60 年代仍然非常常见。由于不能早期诊断，即使在驱铅治疗广泛应用后，铅中毒脑病的

死亡率还是很高。在幸存者中，严重智能障碍、脑瘫、失明和行为异常等问题也很普遍。在1966年报道的一项对425例铅中毒患儿的随访研究发现，铅中毒脑病幸存者中82%存在神经精神方面的障碍[15]。当时对铅中毒的后遗症只注重于严重的残障表现如明显的智能低下、瘫痪等。事实上铅中毒的后遗症不仅仅限于此。早在1943年，Byers和Lord就发现，从铅中毒恢复过来的儿童以后有严重的行为和学习问题[16]。这是第一篇关于铅中毒引起轻微发育缺陷的研究报道。

到60年代中期，文献一致描述儿童铅中毒与城市内贫民窟中破旧房屋中脱落的含铅油漆有关的问题，这些贫民窟也因之被称为“铅地带（lead belts)”。当时的研究发现，这一疾病主要影响1～6岁儿童，1～3岁儿童受累的危险性最高；黑人儿童特别容易罹患，食入脱落的含铅油漆是重要因素。该病全年发病，但铅中毒脑病常夏季发生。多数患儿的血铅水平在2.896μmol/L以上。因此，2.896μmol/L当时错误地被定为是正常血铅水平的上限[14]。

以上流行病学资料涉及的均为铅中毒的严重状态。把儿童铅中毒归因于老式住房中的含铅油漆，使得许多人把儿童铅中毒仅仅看作是贫穷阶层的住房问题，对此，公共卫生界无能为力。因此，当60年代有人提出将儿童铅中毒作为公共卫生问题进行宣传教育时，曾在社会上和政治上引起轩然大波。当时的美国健康、教育和福利部是预防儿童铅中毒的积极倡导者，在公共健康教育方面起着主导作用[14]。在不断的呼吁下，几个大城市开始进行儿童血铅水平筛查。出乎意料的是，在这些城市中发现有25%～40%的儿童血铅水平超过1.930μmol/L。1970年，可接受的血铅水平上限自2.896μmol/L降至1.930μmol/L，有关部门号召进行大规模筛查。1970年和1971年初，国会举行几次听证会，使美国总统签署“含铅油漆中毒预防法案(lead-based paint poisoning prevention act)”。该法案决定联邦政府资助社区建立血铅筛查项目；该法案还规定，用于住宅建筑、玩具和家具的油漆含铅量必须在安全的范围内，这一安全范围在1977年确定为0.06%。该法案的通

过标志着正式认可儿童铅中毒为一公共卫生问题。1972年，联邦政府资助下的大规模儿童血铅筛查计划开始执行。自1972年到1981年，共筛查1～6岁儿童3 987 000名，发现6.2%者血铅水平超过1.930μmol/L。在1972～1978年，近21 000儿童接受驱铅治疗。1982年，各州从联邦政府妇幼卫生局接管儿童铅中毒筛查计划，从此，各州政府对此直接负责。

大规模的儿童血铅筛查发现了一些意料之外的问题。第一、血铅水平超过1.930μmol/L的比例超出任何人的预计；第二、虽然“铅地带”的铅中毒发病率最高，但许多居住在“铅地带”之外的儿童也受到影响；第三、不少受累儿童并没有接触含铅油漆的历史，也无异食癖；第四、多数血铅水平在1.930μmol/L的儿童并无临床表现。因此，儿童铅中毒的定义成为相当有争议的话题。研究的先驱者们提出了一系列重要的问题：血铅在1.930～2.896μmol/L之间但无临床症状的儿童是否算是铅中毒？铅中毒儿童遭受的损害是否太轻微，以致于不能以常规体格检查的方法发现？如果含铅油漆不是所有儿童铅暴露的来源，还有什么其他的铅暴露源能影响如此多的儿童？如果儿童本身没有异食癖，铅是怎样进入他们体内的？什么是“正常”的血铅水平？怎样给儿童铅中毒下定义[17,18]？

四、儿童铅中毒的再定义

面对这些问题，从70年代早期开始，美国和其他一些国家开始注重研究低水平铅暴露所引起的轻微毒性作用。亚临床铅中毒的实验室证据接踵被发现和报道，如外周血σ-氨基-γ-酮戊酸脱氢酶（aminolaevalinic acid dehydratase，ALAD）抑制、游离红细胞原卟啉（free erythrocyte protoporphyrin，FEP）增高、1，25-二羟维生素D_3下降、外周神经传导速度下降、脑电图变化等。这些变化均发生在血铅水平在1.930μmol/L以下。临床研究也显示，一些无症状的铅中毒儿童表现出认知、感觉—运动和心理神经方面的功能障碍。基于这些研究结果，儿童铅中毒的概念从一个传统的临床综合征转变成为一个亚临床的轻微功能损害状态。1979

年，Needleman 医生发表了被许多人看成是具有划时代意义的研究论文。该研究发现，齿铅水平升高的儿童在用韦氏儿童智能量表（Wechsler intelligence scale for children，WISC）测定时智商（intelligence quotient，IQ）下降、课堂中的不良行为增多[19]。尽管这一研究受到一些挑战和争论，但其结果已被在其他一些国家进行的类似研究证实[20]。

在 80 年代，包括前瞻性研究在内的一系列重要研究提示，铅毒性作用可能在血铅水平很低时已经存在，因此认为铅毒性作用是无阈值性的。例如，Bellinger 报道产前高铅暴露和低铅暴露的儿童在蓓蕾婴儿发育量表（Bayley scale for infant development，BSID）中的精神发育指数（mental developmental index，MDI）的差别达 6 分，而所谓的高铅暴露组其平均血铅水平也不过是 0.705μmol/L[21]。也有其他一些研究报道孕期孕妇的血铅水平与早产、低出生体重儿的发生和小儿生后的发育有关。还有其他一些研究报道儿童的低水平铅暴露和体格生长、听力等有关，而铅的这些毒性作用并无明显阈值[22]。这些 70 和 80 年代的关键研究成果，促使美国 CDC 在 1975 年将可接受的血铅水平从 1.930μmol/L 降为 1.448μmol/L；在 1985 年从 1.448μmol/L 降为 1.207μmol/L；最后在 1991 年从 1.207μmol/L 降为 0.483μmol/L（图 1-1），同时建议所有 6 岁以下儿童都应进行血铅水平的筛查[23]。这一建议后来受到美国儿科学会的赞同和支持。

五、对环境铅污染的警觉

由于发现大量的美国儿童暴露于过量的铅污染环境中，促使人们产生对环境污染的关注。60 年代，在格陵兰冰川地区对几百年间形成的冰层的研究发现，1750 年左右形成的冰层中的铅含量突然明显增高，这恰恰是工业革命开始的年月。在 18 世纪的后半世纪，冰层中的铅含量增加了 3 倍。在 1935～1965 年，冰层中的铅含量也增加了 3 倍，显示出当时环境铅污染的严重危害[24]。

与此同时，许多没有含铅油漆暴露史的儿童罹患铅中毒，迫使人们在儿童所处的环境中寻找其他有害的铅源。在 70 年代中期

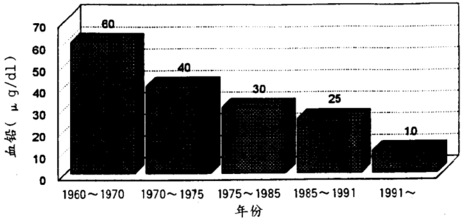


图 1-1　儿童铅中毒诊断标准的变迁

注：血铅 μg/dl×0.0483＝血铅 μmol/L

才开始发现，铅尘是到处可见的危险铅暴露源，对年幼儿童的危害尤其大。铅尘大部分来自含铅汽油的燃烧，也有部分来自工业污染和含铅油漆的风化。铅尘进入儿童体内的主要途径是通过正常的手一口动作和在玩耍过程中不知不觉的摄入体内，而并不一定要通过异食癖。其他铅尘的来源包括老式住房整修和不适当地铲除老式住房中的含铅油漆，以及铅作业工人将工作服和鞋带回家中而使工作场所中的铅污染家庭环境[7,20,22,23,25]。

含铅汽油所致的环境污染应该引起足够的重视，因为美国的痛苦经历应是对目前还在使用含铅汽油国家的警告。铅作为汽油的防爆剂于 1923 年进入美国。尽管人们对四乙基铅的毒性早有了解，1924～1934 年间，纽约街头灰尘中的铅含量还是上升了 50%，含铅汽油未引起公众的注意达半个世纪之久。1941 年，48 327 吨铅被用作为汽油的添加剂。到 1970 年这一数字上升到 278 505 吨[26,27]。

70 年代美国的研究表明，交通繁忙的公路旁边的尘埃中含铅量极高，居住于这些公路附近的儿童血铅量也较高。可是反对者对此仍持怀疑态度。1981 年，NHANES Ⅱ 资料以无可争辩的事实证明了含铅汽油和人体血铅水平有关。资料显示，1976～1980 年间美国人群血铅水平自 0.705μmol/L 下降到 0.444μmol/L，同期汽油中铅的消耗量从每季度 53 000 万吨下降到 24 000 吨，两曲线

呈密切的平行关系[8]。这一结果促使美国环保总署在1982年下决心逐步降低汽油中的含铅量和取消含铅汽油的使用。到1995年底，含铅汽油将在美国绝迹[6]。

六、当今铅的产量和消耗量

自从从铅矿石中提炼银的技术发明以来，铅的产量大大增加。工业革命对这个有用金属的普遍应用起到了主要的推动作用，使铅产量陡增。1923年含铅汽油的生产为这一毒性金属的应用开辟了另一条通道。在20世纪初，全世界年产铅100万吨。到1994年，精炼铅（纯铅）的产量已达530万吨。澳大利亚的普通铅产量居全球首位，达53.7万吨。其次是美国（37万吨），再次是中国（34万吨）。如以精炼铅的产量计则美国以126万吨居第一，法国（44.4万吨）第二，中国（40.7万吨）居第三。在最近5年中中国的铅产量增长迅速。1990年中国普通铅的产量为31.5万吨，精炼铅的产量为29.6万吨。

1993年全球铅的消耗量为520万吨。1994年稍微上升，至530万吨。经济合作和发展组织(organization for economic cooperation and development，OECD）成员国（澳大利亚、加拿大、欧洲国家、日本、新西兰和美国）的消耗量约占总量的三分之二。但是，在最近20年来，亚洲国家的铅消耗量已经增长了6倍，非洲国家的铅消耗量增长了3倍[27]。

当今铅的最重要的用途是用于制造大型的可充电式蓄电池。铅用于蓄电池制造的消耗量占1991年全球年铅消耗量的63%，1994年在美国占年铅消耗量的84%。其他的主要的用途还包括制造颜料（12.8%），压延产品，电缆护套，合金，弹药和汽油添加剂[27]。

铅的不适当应用，可对人体健康产生危害甚至致死，但如果应用得当，可造福于民。由于其广泛的用途，铅已经成为我们现代生活不可分割的重要部分。铅制的蓄电池能启动汽车和无数的机械电器设备；电器设备制造过程中以铅质材料作为焊锡；通讯电缆以铅作为护套；建筑物、喷气式飞机和船舶的隔音设备应用

铅质材料；有许多屋顶材料和排污管是铅质材料；放射性废弃物和 X-线仪旁用铅质材料作放射线防护物；在艺术和手工艺品、珠宝，油墨染料、渔具、快艇和潜水衣制作上都离不开铅。铅使得我们的现代生活更加舒适方便[7]。但在这一高度毒性的元素应用越来越广的同时，对其生产过程和处理过程进行合理的控制是非常关键的。

七、儿童铅中毒预防的现状

（一）儿童铅中毒的流行是一个全球性的问题

尽管像全美健康和营养调查这样的全国性的统计资料尚未在其他国家报道，但根据最近美国消除儿童铅中毒联盟（alliance to end childhood lead poisoning，AECLP）和环境保护基金会（environmental defense fund，EDF）对全世界儿童血铅水平研究文献的综述，在非洲、拉丁美洲、太平洋地区和中东，儿童血铅水平超过 0.483μmol/L 的现象非常普遍[6]。由于该综述涵盖的资料有限，特别是发展中国家的资料有限，在解释这一综述的结果时必须非常谨慎。但我们仍然非常忧心地注意到，在一些发展中国家，即使在没有工业性和职业性铅暴露源的情况下，100％的 0～2 岁儿童和 82％的 3～5 岁儿童血铅水平超过 0.483μmol/L。在发达的工业化国家，相应的数字是 78％和 28％[6]。发展中国家正在寻求工业化的道路，在这一过程中铅的应用越来越广，但缺乏严格的工业污染控制和职业卫生标准，加上家庭作坊式的陶器、珠宝制造业和冶炼业日益增多，有铅汽油的普遍使用和使用有铅汽油的汽车数量不断增加，铅质焊锡制作的食品罐头继续使用，这些均使得铅中毒对儿童的威胁还在逐步上升。在发展中国家的研究发现，空气中铅浓度在 1.5μg/m^3以上的情况并不少见，而相比之下，欧美国家空气中铅水平已经很低[6]。

在工业化国家，由于环境污染控制和职业卫生标准的完善，降低环境铅污染的前景光明。但也有一些污染继续存在，特别是在冶炼厂和工业区附近。而且，矿区和冶炼厂附近土壤中的铅污染可在铅作业停止后持续数十年。许多国家继续使用有铅汽油、老

式住房中的含铅油漆、铅质水管也使得儿童铅中毒需要继续予以关注。在美国，全国第3次健康和营养调查（the third national health and nutrition examination survey，NHANES Ⅲ）的第1期研究（1988～1991年）发现，儿童血铅水平超过0.483μmol/L的比例从第2次调查（1976～1980年）时的87.8%下降到8.9%；总体人群的血铅水平从0.618μmol/L下降到0.135μmol/L；1～5岁儿童的血铅水平从0.661μmol/L下降到0.154μmol/L[28,29]。但尽管有了这些显著的进步，在一些贫穷的居住区，儿童铅中毒仍然普遍。现在，各地通过血铅筛查而报告的血铅过高的流行率相差甚大。在取消有铅汽油使用以后，一些在贫穷的老式住房中居住的高危儿童，其铅中毒的流行病学状况竟然还和50、60年代的报道差不多。最近几年，这些地区约有7.2%～75%的儿童血铅水平超过0.483μmol/L，0.3%～25.4%的儿童血铅水平超过0.965μmol/L，0.04%～0.4%的儿童血铅水平超2.171μmol/L[30,31]。

（二）全球范围内对儿童铅中毒初级预防的努力

1. 汽油中含铅量的控制　控制环境铅污染是预防儿童铅中毒的关键。去除汽油中的铅是一个成功的例子。这一公共卫生政策所产生的效益已经为大家所认识。如前所述，NHANES Ⅲ的总体人群血铅水平较NHANES Ⅰ有了明显下降。这一下降是1976～1990年间汽油中铅含量下降的直接反映，也在一定程度上反映了食品罐头中去除铅质焊锡的结果。在1976年共耗费作为汽油中添加剂的铅205 810吨。到1990年，用于生产汽油的铅仅520吨，较1976年下降了99.8%[28]。

尽管美国已经取得了戏剧性的成功经验，但含铅汽油在世界范围内仍然广泛应用，特别在发展中国家。目前在发达国家中，只有日本已经彻底废除含铅汽油的使用，这种汽油已完全绝迹。在美国，到1995年底，这种汽油也完全停止使用。加拿大仅仅允许农用和大型卡车、海洋船舶使用有铅汽油。许多欧洲国家仍然允许汽油含有0.15g/L的铅。德国、比利时和卢森堡禁止在普通汽油中加铅。丹麦和荷兰利用消费税率的调节使无铅汽油比有铅汽

油还要便宜，以此鼓励无铅汽油的使用。新加坡、泰国、马来西亚、香港和以色列允许汽油含铅量为 0.15g/L。其他国家如菲律宾、一些中南美洲和非洲国家允许汽油含铅量为 0.8g/L。这是全世界汽油中铅含量最高的国家。在中国，含铅量为 0.78g/L 的汽油还在广泛应用。许多国家在美国付出的半个世纪的沉重代价后，仍无视使用含铅汽油引起环境铅污染的事实，这实在是一种悲剧。

2. 含铅油漆　根据美国的经验，除了含铅汽油，含铅油漆是另一个重要的儿童铅暴露源。美国在 1978 年已经取缔铅含量超过 0.06%的油漆用以建筑、玩具和家具。但是，现在仍然有 4700 万间老式住房中仍存在以前生产的含铅油漆。在其他国家，有关含铅油漆问题的资料不多，但最近法国和比利时有报道指出存在含铅油漆的威胁。非常有意思的是，在 1921 年，50 个国家曾签署一份由国际劳工组织起草的"白漆条约（white paint treaty）"，条约禁止使用铅白（碳酸铅）和硫酸铅含量超过 2%的内墙用油漆。该条约显然对保护儿童毫无用处，因为它没有对外墙用油漆和其他铅化合物的限制，而且，2%的铅含量显然仍然是有害的。最近几年，许多发达国家已经采取措施解决这个问题。在瑞典，油漆制造商在 1990 年同意不再用铬酸铅作为油漆的添加剂。法国在 1993 年禁止出售含铅白的油漆。芬兰禁止使用含碳酸铅和硫酸铅的油漆，除非用以艺术作品和历史性建筑。在日本，油漆工业自愿停止将含铅油漆用于住房和玩具。

3. 铅质水管　铅质水管在世界各地的使用情况不大清楚。尽管许多 OECD 国家如加拿大、德国、爱尔兰、芬兰、荷兰、瑞典、瑞士、英国和美国等，已经明令禁止再在新的水管系统中使用铅质水管，但尚无报道述及是否以前安装的铅质水管已经得到适当的处理。

4. 食品罐头中铅质焊锡和陶器上的含铅釉彩　关于食品罐头制造过程中铅质焊锡的使用情况的数据也不多。美国在 1991 年已完全停止在食品罐头生产过程中使用铅质焊锡。墨西哥在 1992 年实施这项规定。但在东欧、前苏联和许多亚洲地区，铅质焊锡的应用可能还很普遍。陶器上使用含铅釉彩的资料也不完整。1981

年国际标准化组织（international organization for standardization，IOS）颁布一系列关于陶器中可溶性铅水平的国际标准。但不清楚目前有多少国家在执行这一标准[6]。

八、美国控制儿童铅中毒的策略

美国可能是目前世界上唯一制定全国性消除儿童铅中毒策略的国家。这一策略包括以初级预防（停止使用含铅汽油、铅质焊锡制作的食品罐头、铅质材料制成的水管，禁止在住房、家具和玩具上使用含铅油漆）和次级预防（在妇幼卫生保健项目和其他公共卫生项目下进行儿童铅中毒筛查）来预防儿童铅中毒。在 90 年代早期，卫生和人类服务部、住房和城市发展部和国家环保总署 3 家政府联邦机构联合制定了一个解决儿童铅中毒问题的策略。

1992 年，以卫生和人类服务部长牵头的“预防儿童铅中毒联合特别工作组”成立，以协调与铅中毒预防有关的各联邦政府机构之间的关系，和对需要优先进行的项目予以足够的注意。联邦政府资助设立免费的咨询热线向公众宣传儿童铅中毒预防的知识。政府还出版一些杂志向房屋除铅专业人员、公共卫生专业人员和其他有关人员提供有关铅中毒的详尽知识和技术帮助。1993 年，国家环保总署和全国安全委员会（national safety council）主持了一项全国性儿童铅中毒宣传教育运动，通过一系列的电视、广播和印刷品宣传，以引起家长和其他人士对铅毒性危害的认识。

同年，颁布了住房和社区发展法案的第 10 号条款，其全称是“降低居室中含铅油漆危害的法案”。由于含铅汽油的问题已经解决，含铅油漆问题成为关注的焦点。该法案旨在通过联邦政府在住房和基础建筑方面的领导和管理，为解决含铅油漆问题提供了一个全国性的方法。其内容包括建立一个全国性的联邦政府、州政府和当地政府三级信息传递和授权系统；给含铅油漆的勘查员、建筑承建商、相关分析实验室颁发证书；培训房屋除铅专业人员；给有关项目在资金和保险上予以帮助。法案规定几个联邦政府机构对法案负责，但指定住房和城市发展部和国家环保总署负责法

案的实施。在该法案下进行的一些工作包括联邦政府提供基金给州政府以减少非联邦政府所属和援助的住房的铅危害；给去除住房中含铅油漆的工作人员提供培训基金；给项目授予证书和发布有关规章以确保每一个从事含铅油漆工作的人员都得到训练、每一个培训项目都得到鉴定和认可、每一个建筑承建商都持有相应的证书；建立标准化清除含铅油漆的操作常规；评价联邦政府援助的住房的铅危害；编撰含铅油漆的勘查和去除的操作手册等。

全国范围内筛查儿童铅中毒的工作正在继续，但工作开展的情况因州而异。从 1991 年起，血铅逐步代替 FEP 作为筛查的示标。在约 20 年前，在大规模普查开始后不久，FEP 即作为一项价格廉、效果好的儿童铅中毒筛查方法得到推崇。但后来发现在血铅水平 1.930μmol/L 下时不够敏感，而在血铅水平在 0.483μmol/L 时几乎无什么用处。筛查的经费来自联邦政府下达到州的条块项目基金，美国 CDC 下达到州的基金，以社区为基础的儿童铅中毒预防项目，联邦政府、州政府和当地政府资助的项目和其他来源。为了保证筛查的质量，联邦的妇幼卫生局提供经费建立全国性的血铅和 FEP 测定质量控制项目，提供免费的铅中毒筛查质量控制服务。妇幼卫生局还资助成立全国儿童铅中毒培训和资源中心，以对正在或将要从事儿童铅中毒预防工作的卫生人员提供全方位的训练。

九、今后研究的方向

在过去的 25 年中，许多实验和临床研究已经肯定非常低水平的铅暴露能引起儿童健康的危害。60 年代，我们接受血铅 2.896μmol/L 为“正常”血铅水平，现在我们意识到正常血铅水平应为接近于 0μmol/L。根据最近的 NHANES Ⅲ 研究报告显示，即使在工业化社会中能够做到使血铅水平维持在正常水平，但是，仍然有一些问题有待回答。例如，个体间对铅毒性作用易感性差异问题从未得到过充分的研究，这一现象早在职业性铅中毒工人中观察到，后来也在儿童身上证实。在两次 NHANES 调查中，均发现黑人儿童血铅水平高于白人，即使考虑了社会经济状况和居住

地区后，差别仍然存在，这一结果也未曾得到解释。为什么血铅水平在夏季较高、铅中毒脑病在夏季常见也不清楚。铅对儿童神经心理发育损害的可逆性问题也尚无答案。骨骼中铅的动员，特别是在妊娠期的变化也是目前正在研究，尚待回答的问题。此外，现在急需要一种价廉、无创伤人体铅负荷评定方法，但这一方法至今还无眉目。许多与治疗有关的问题也尚未解决，如妊娠期驱铅的安全性和血铅水平在 1.930μmol/L 以下时口服驱铅的有效性。男性铅暴露对子代的影响也有待研究。

十、结论

儿童铅中毒的预防经历了被忽视的不幸年代，到近 25 年来由于对铅毒性作用和环境中铅源的认识，使儿童铅中毒的研究和预防有飞速发展。美国的经验是初级预防和次级预防的成功范例，对其他国家有参考价值。现在，在美国铅中毒脑病已经极其少见，全民血铅水平已经下降到 0.135μmol/L。但儿童铅中毒还远没有灭迹。美国的经验还告诉我们，公众的关注、以研究工作为基础的政府参与可对公共卫生政策和人民健康状况产生巨大的影响。笔者衷心希望本书的出版能唤起中国的卫生健康工作者去抵御铅对儿童的毒性作用，希望美国以无数儿童的生命和未来为代价的悲剧性的错误不再在中国重现。

第二节　国内儿童铅中毒及其研究的现状

国内对铅中毒的研究始于 60 年代。当时的研究重点是从劳动卫生和职业病的角度出发，对该病的病因病理、临床诊断和治疗进行探讨。在基础研究方面，利用神经递质、膜毒理、钙稳态、电生理、血酶、尿酶和脂质过氧化等方法对发病机制进行了一系列有益的探索。在临床研究方面，先后研究了点彩红细胞、碱凝红细胞、尿粪卟啉和尿铅对铅中毒的诊断价值；并在国际上首先应用二巯基丁二酸钠治疗铅中毒取得满意疗效。此外，在铅作业劳动对女工和男工生殖机能影响方面的研究也取得一些成就[32]。

国内于 60 年代初始有关于儿童铅中毒的报道。当时的病例均

系症状性铅中毒，主要是由于女工的职业性铅暴露所致的小儿机体铅负荷升高，即母源性先天性铅中毒[33]。而亚临床水平的儿童铅中毒研究则在80年代以后才逐渐开始。当时的研究发现，不足以产生临床症状的低水平铅暴露即能引起儿童智力发育的损害。这比国外的类似研究大约落后10年左右。此后各地不断有小规模的研究报道，证明根据国际上沿用的诊断标准，我国儿童铅中毒的现状远较我们想象的严重，即使在我们认为完全正常的人群中，也有相当惊人数目的儿童处于对发育有潜在危害的铅暴露下。

一、国内儿童铅中毒的普遍性和严重性

由于儿童铅中毒发生和发展隐匿，常无典型临床表现，其普遍性和严重性极易被低估。

（一）儿童铅中毒的普遍性

儿童铅中毒的普遍性常以儿童平均血铅水平和铅中毒的流行率（即血铅水平超过 0.483μmol/L 的儿童数占调查总数的百分比）两个示标来反映。近十年来国内有关研究的主要结果列于表1-1。

从表中可以看出：

1. 在工业区内，儿童血铅平均水平多在 0.965～1.930μmol/L 之间，儿童铅中毒的流行率多在 85%以上。在有的城市（如安徽省贵池市），工业区内儿童血铅平均值达 2.896μmol/L[43]；有的城市（上海市和辽宁省沈阳市）几乎所有生活在工业区内的儿童都已有铅中毒[34,46,47]。在汽车流量大的公路主干道附近，儿童的血铅水平也很高。福建省福州市的两个调查结果表明，就读于交通繁忙的立交桥附近两个小学的学生，血铅平均水平分别达 4.670μmol/L 和 1.560μmol/L，这是一个极具灾难性的、惊人的血铅水平（如果不是印刷错误的话）。此外，铅作业工人的子女，甚至普通机械作业工人的子女，血铅水平也远高于参考人群[51]。

2. 即使是没有明显工业污染的普通市区，儿童血铅的平均水平也在 0.483μmol/L 左右。不难推算，如果血铅水平呈正态分布的话，将有 50% 左右的儿童已有铅中毒。有研究者[52]根据 1988

表 1-1　国内儿童血铅水平(μmol/L)

研究地点	样本来源	样本量(份)	年龄(岁)	血铅范围	均数或中位数	≥0.483μmol/L百分比	标本	测定方法	文献
辽宁省沈阳市	工业污染区	198	7～10		1.472	99.5	末梢血	原子吸收	[34]
	普通市区 1	758	7～10		0.589	67.9			
	普通市区 2	169	7～10		0.383	23.7			
辽宁省沈阳市	工业污染区	112	7～11	0.508～3.282	1.906		末梢血	原子吸收	[35]
辽宁省沈阳市	工业污染区	118	7～10	0.335～4.654	1.373		末梢血	原子吸收	[36]
	普通市区	119	7～10	0.245～2.153	0.618				
辽宁省沈阳市	非污染区	121	0～4		0.546		末梢血	原子吸收	[37]
北京市	普通市区	119	5～7	0.187～0.679	0.377	16.8	末梢血	原子吸收	[38]
	普通郊区 1	46	5～7	0.337～1.200	0.634	80.4			
	普通郊区 2	37	5～7	0.232～0.823	0.530	64.9			
	普通郊区 3	87	5～7	0.253～1.070	0.592	75.5			
北京市	工业污染区	77	11～16		1.082	64.9	末梢血	原子吸收	[39]
	普通郊区	89	12～16		0.767	73.0			
陕西省西安市	污染区	20	5～7.5	0.579～8.349	2.413		不清	原子吸收	[40]
	对照组	26	4～8	0.048～2.606	0.893				
河南省郑州市	普通市区	55	9～12	0～3.160	0.320		末梢血	阳极溶出	[41]
山东省济南市	普通市区	296	0～6		0.445		末梢血	原子吸收	[42]
安徽省贵池市	工业污染区	108	14		3.277		不清	不清	[43]

（续）

研究地点	样本来源	样本量（份）	年龄（岁）	血铅范围	均数或中位数	≥0.483μmol/L 百分比	标本	测定方法	文献
	非工业污染区	60	14		1.557				
江苏省高邮市	工业污染区	39	学龄儿童		1.368		不清	不清	[44]
	非工业污染区	37	学龄儿童		0.527				
江苏省江阴市	铅工人子女	17	6～9	0.791～2.871	1.650		不清	原子吸收	[45]
	污染区上学并居住	21	6～9	0.782～1.390	1.129				
	污染区上学	21	6～9	0.246～2.399	0.941				
	非污染区上学并居住	27	6～9	0.285～0.714	0.425				
上海市	工业污染区	99	4～15	0.241～2.654	1.080	85.6	末梢血	原子吸收	[46]
	普通郊区	83	8～13	0～2.654	40.886	88.2			
上海市	工业污染区	273	1～7	0.246～3.224	1.052	95.0	末梢血	原子吸收	[47]
上海市	普通市区	243	4～6		0.413		不清	原子吸收	[48]
			6～12		0.468				
福建省福州市	公路附近	104	12		4.670		末梢血	阳极溶出	[49]
	远离公路处	106	12		2.000				
福建省福州市	公路附近	83	12		1.560		末梢血	阳极溶出	[50]
	远离公路处	99	12		1.010				
广东省广州市	机械工人子女	38	1～4		0.940		不清	不清	[51]
	服装工人子女	116	1～4		0.551				

年全国 28 个城市不吸烟成年女性的血铅水平调查结果和在北京市研究所得的儿童/成年女性血铅比值，推算出我国城市儿童中铅中毒的流行率为 51.6%。表 1-1 中所列的各地报道结果也大致接近上述 2 个推算值。因此，完全有理由相信，目前在我国城市中，约有半数儿童已经受到铅中毒的严重威胁。

3. 认为郊区环境铅污染状况不如市区严重的传统观点已受到挑战。特别在一些大城市的郊区，环境铅污染状况已相当严重，有的已甚于市区。北京市郊区某三个乡的儿童平均血铅水平均高于市区儿童，其中 65%～80%血铅水平超过中毒标准。上海市的调查虽发现郊区儿童血铅水平（0.886μmol/L）略低于市区儿童（1.080μmol/L），但铅中毒的流行率（88.2%）则高于市区儿童（85.6%）。

4. 认为我国儿童铅中毒状况不如工业发达国家严重的传统观点是不正确的。对表中数字进行比较即可得出结论：我国儿童无论是平均血铅水平还是铅中毒的流行率均已明显超过美国儿童。

（二）儿童铅中毒的严重性

目前国内儿童的血铅水平是否会对健康产生不良影响呢？各地的研究已经作了肯定的回答。

1. 铅对儿童智能和心理行为发育的影响　有人[52,53]对上海市某工业区内 189 名血铅 0.290～2.847μmol/L 的学前儿童进行智能发育的研究。根据世界卫生组织（world health organization，WHO）的建议，在研究对象中剔除那些存在对发育有潜在影响的各种因素的儿童，然后以血铅水平 1.207μmol/L 为界将其分为高铅组和相对低铅组。结果发现，高铅组儿童在已在当地标准化的韦氏学前和初小儿童智能量表（Wechsler preschool and primary scale of intelligence，WPPSI）上的总 IQ、操作 IQ 和语言 IQ 均明显落后于相对低铅组儿童，差别分别达 14 分、14 分和 13 分，有非常显著的统计学意义。这种差别在运用多元逐步回归和多元协方差分析的方法控制家庭社会等掺杂因素后依然存在并保持原有的统计学意义。同时发现，根据全国 0～14 岁儿童智能迟缓流行学调查时制定的诊断标准，在该工业区内儿童智能迟缓的流行率

为 2.34%，远高于同期上海市区的流行率 0.43%。辽宁省沈阳市的研究者[54]用葛赛尔（Gesell）儿童智能发育量表比较了铅作业工人子女（血铅均值 1.063μmol/L）和非铅作业工人子女（血铅均值 0.554μmol/L）的智能发育状况，结果发现前组儿童无论是动作、言语、人际适应运动能力还是总发育商均明显落后于后组儿童，差别有显著的统计学意义。多因素统计分析表明，血铅变量最终进入关于发育商的逐步回归方程，表示血铅与发育商之间有直接的关系，可以排除掺杂因素的作用。该市的另一个研究[55]以污染区 118 名 7～10 岁儿童为对象，并以年龄和性别构成相近，学校教学水平、家庭经济状况和父母文化程度相仿的另 119 名非污染区儿童作对照，结果发现在关于韦氏儿童智能量表（修订版）（WISC 修订版）中总 IQ 和语言 IQ 的多元逐步回归方程中，血铅变量均被引入，提示铅是影响发育的重要因素。福建省福州市调查了 104 名在交通干道附近就读的小学生，并以 106 名远离公路的同等条件学生作为对照，研究者发现，前组学生不但血铅水平明显高于后组，而且 WISC 修订版上总 IQ 和语言 IQ 分别比后组低 10 分和 20 分，极具统计学意义[49]。北京市的研究发现，无论在来自污染区的实验组儿童还是来自非污染区的对照组儿童，其血铅水平均与操作 IQ 呈负相关，即使用多因素分析的方法考虑了掺杂因素的作用后，两者之间的相关关系依然存在[56]。这表明，血铅在很低水平时即能对儿童智能发育产生不良影响。还有一些研究得出相同或相近的研究结果。

上海市的一个前瞻性研究探讨了铅对儿童智能发育的中远期影响。该研究选择 43 名脱离铅污染环境（住家和学校均迁离铅污染区）的学龄儿童为对象进行 3 年的随访观察，发现虽然脱离铅污染环境后血铅值已明显下降，但是 3 年前血铅水平高于 1.207μmol/L 的儿童在双手动作协调方面的能力仍逊于当初的相对低铅儿童[57]。这提示，脱离铅污染环境虽可使血铅水平明显下降，但并不能使已受损的儿童神经心理发育恢复到原先水平，也即证明了国外关于铅对中枢神经系统的毒性作用是不可逆的说法。从这个意义上说，对儿童铅中毒的预防比治疗具有更重要、更积极的意义。

陕西省西安市的研究者[58]报道，铅暴露与儿童注意力缺失多动综合征有关。研究发现，120 例该综合征患儿血铅均值高达 2.000μmol/L，明显高于对照组的 0.478μmol/L，差别有非常显著的意义；患儿中有 44 例（36.7%）血铅水平超过 1.930μmol/L，而对照组无 1 例达到这一水平。

2. 铅对儿童体格生长的影响　铅暴露不但引起儿童智能发育障碍，还引起体格生长落后。在上海市进行的研究发现，儿童的血铅越高，其身高、体重和胸围的标准化值（Z Score）有越低的趋势。经方差分析，血铅＜0.483μmol/L，0.483～0.965μmol/L，0.965～1.448μmol/L 和＞1.448μmol/L 4 组儿童身高和体重的差别达到有统计学意义的水平，其中身高与血铅的关系经多元逐步回归分析后仍有意义。血铅每上升 0.483μmol/L，身高将降低 1.3cm[59]。另一研究发现，血铅水平高于 1.207μmol/L 者身高和体重生长状况明显落后于相对低铅的儿童；另一方面，在该调查中发现的体格生长落后儿童，其血铅水平明显高于正常对照儿童，推断在该调查区域内，血铅过高可能是儿童体格生长落后的原因之一[60]。

从上述材料中不难看出，儿童铅中毒无论从问题的广泛性或严重性角度出发，均已成为当前危害我国儿童健康的重要问题，急待引起有关方面的重视和关注。

二、国内儿童铅中毒的原因

儿童铅中毒的原因因各国国情不同而异，尤其是受经济发展水平、社会文化背景的影响。在我国，造成儿童铅中毒既普遍又严重之严峻现状的原因是多方面的，综合已有的一些研究结果，大致有工业污染、含铅汽油的废气污染、铅作业工人对家庭环境的污染、学习用品和玩具污染等几个方面，详见第二章第三节。

三、存在问题

（一）儿童铅中毒问题尚未得到应有的重视

尽管科学研究已经证明，我国儿童铅中毒问题的普遍性和严重性

已毋容置疑，然而这一问题至今尚未引起有关行政管理部门、医学工作者（特别是临床医学工作者）和家长足够的重视。造成这种现象的原因是多方面的。在客观上，儿童铅中毒发生隐匿、发展缓慢，在产生智能发育等中枢神经系统损害以前常无明显和典型的临床表现。但更重要的是主观方面的原因。传统的观点认为，环境铅污染仅仅是工业国家的事情，而我国是一个农业国，农村人口占大多数，且就汽车的绝对量和人均拥有量来说都不及发达国家。但事实上，我国在工业污染治理的软件（政策和意识）和硬件（设施）上还有许多有待改进的地方；乡镇工业的发展已经使城乡工业污染的差别大大缩小（北京和上海郊区的研究结果有力证明了这一点）；从汽车方面来说，虽然我国的拥有量少于许多发达国家，然而，那些汽车大国早已实现或基本实现汽油无铅化。如以燃用有铅汽油的汽车拥有量或有铅汽油的消耗量计，我国均有可能高居榜首。因此，关于环境铅污染的问题，我们绝无理由盲目乐观。

在国外，儿童铅中毒不但被认为是一个医学问题，更被看作是一个社会问题，因此得到全社会的广泛重视。以美国为例，在国务院下属的健康和人类服务部（大致相当于我们国家的卫生部）、国家环境保护总署、住房和城市发展部（因为老式住房中的含铅油漆是美国儿童铅中毒的主要原因）和国防部（因为美国的许多老式住房是国防部的财产）等政府部门都设有关于儿童铅中毒的专门机构；各州政府设有儿童铅中毒预防局，负责组织和协调本州内的有关预防和研究工作；绝大多数州立有相应的法律，强制规定 6 岁以下儿童每年必需接受 1 次血铅筛查；每个县也都有由儿科医生、公共卫生工作者、社会工作者、实验室技术人员和律师组成的专门小组负责实施筛查工作；县医院的儿科设有儿童铅中毒专科门诊，负责处理本地区筛查出的铅中毒儿童；国家健康卫生研究院（national institute of health，NIH）及其下属的国家环境健康科学研究院（national institute of environmental health science，NIEHS）、全国各医学院校和研究院所凭借人员和设备的优势，重点进行相关基础研究和新的临床诊断和治疗方法的研究。每年国家和各类基金组织在预防和研究方面总的投入为数十亿美

元。在全社会的共同努力下，在80年代的10年中，全美儿童血铅平均水平下降0.550μmol/L，儿童铅中毒的流行率自85.5%降至5.5%[28]。这证明，只要社会上下重视、共同努力，儿童铅中毒是完全可以预防的。

其实，对儿童铅中毒预防研究的投入不但有其社会效益，而且还有相当的经济效益[61,62]。据卫生经济专家1994年的最新统计研究[61]，在美国血铅水平每降低0.048μmol/L，可为国家节省由铅中毒引起的直接医疗费用和铅中毒所致的智能行为障碍的特殊教育等间接费用等约172亿美元，因此，在80年代美国由于成功地预防了儿童铅中毒，使全美儿童平均血铅水平下降0.550μmol/L，所产生的经济效益约为1960.8亿美元，远大于当初对儿童铅中毒预防和研究的总投入。

（二）儿童铅中毒研究的质和量有待提高

自80年代起，国内始有关于儿童铅中毒的研究报道。据检索，1985年1月至1994年8月间，全国共发表与儿童铅中毒相关的研究报道79篇，与美国同期发表的论文总数679篇比较相差甚远。

研究工作质的方面的差距比量方面的差距更大。存在的问题主要有以下方面：

1. 现有涉及到人体的临床研究多数将研究对象局限于学龄期的年长儿童，对0～6岁的年幼儿童研究极少，表1-1所列18项研究中，仅3项涉及小年龄儿童。其实6岁以下的儿童才是铅中毒的高危人群，才是应该研究的重点。

2. 现场流行病学调查在揭示医学问题存在的普遍性方面有独特的价值。然而，现有为数不多的流行病学研究多为小样本、小范围的研究，无一为全国性和跨省市的研究。因此，获得的资料缺乏代表性。

3. 铅在血中的含量很微少，测定血铅水平不仅需要精密的仪器设备，更需要可靠稳定的实验方法和完善的质量控制体系。表1-1所列的研究虽多采用原子吸收光谱法，但具体实验方法乃至仪器的工作条件设置等均各不相同；所列研究中只有其中的2个运用了质量控制手段。因此，很难对各个研究进行比较和综合，也

很难与国外同类研究进行国际间的比较、交流和合作，更难在一些国际性杂志和会议上发表（国外绝大多数生物医学杂志要求所有关于微量元素方面的研究论文在方法一节中说明所用的质控方法及其数据）。

（三）儿科医师在儿童铅中毒预防和研究中参与不够

儿童铅中毒的预防和研究需要多学科的协作，特别是公共卫生和儿科专业的协作。但是，由于国内各相关学科间缺乏经常的联系和沟通，使得儿童铅中毒更多地被认为仅仅是公共卫生专业的事情，儿科医生的主动参与不够。

有一些统计数字能够说明这一问题。在近 10 年收集到的 79 篇国内发表的与儿童铅中毒有关的论文中，仅有 8 篇（10%）由儿科医师完成；美国同期发表的 679 篇论文中，由儿科医师完成的有 214 篇（31.5%）。中华儿科杂志近 10 年来发表儿童铅中毒研究论著 1 篇，与此性质相似的美国出版的 Pediatrics 同期发表儿童铅中毒研究论文 55 篇（仅 1990 年以后就发表 45 篇）。美国政府机构美国国家疾病控制中心设立的儿童铅中毒预防顾问委员会的 22 位成员中，有 8 位是儿科临床和研究方面的专家，占总数的 1/3 强，是该委员会的最主要组成部分，行政管理部门负责人、流行病学家、公共卫生学家、律师、社会学专家组成其余的 2/3。

儿科医生应该在儿童铅中毒的预防和研究中起更重要作用的理由不仅如此，最主要的理由是，儿童铅中毒的高危人群是 0～6 岁，这是儿童铅中毒预防和研究的重点对象，也是儿科医师服务的主要对象。很显然，由儿科医师来进行这方面的工作更容易得到家长的支持和基层儿童保健工作者的配合。

四、结语和建议

国内现有的研究已经初步证明，在研究所涉及的一些城市和农村，约有 50%的儿童血铅水平超过对健康有害的危险水平，根据国际上认定的标准，已属儿童铅中毒。这一血铅水平已经对儿童健康，尤其是智能发育产生不良的影响。国外的许多研究已经证明，血铅水平每上升 0.483μmol/L，IQ 将下降 6～7 分[63]。目前，

我国儿童平均血铅水平较美国儿童高约 0.338～0.386μmol/L，如果不采取有力措施，让现状持续下去的话，21 世纪中国建设者的智能素质将落后于同一年龄层次的美国人约 5%（如果其他因素保持齐同）。这是无数研究已经证明的事实而绝不是危言耸听！笔者认为，在我国，儿童铅中毒已不仅仅是一个医学问题，而已经成为一个社会问题。为了保证 21 世纪中华民族的强盛，促进计划生育国策的顺利实施和优生优育方针全面落实，儿童铅中毒的预防和研究应该成为儿童保健工作的重点之一。建议：

1. 为了进一步明确儿童铅中毒在国内存在的普遍性和严重性，国家卫生行政部门宜尽快组织全国范围内的儿童铅中毒流行病学调查，在统一抽样标准、血铅测定及其质控手段、数据处理方法的前提下，得出儿童铅中毒在我国的确切流行率。同时监测生长发育状况，客观评价对健康的危害，为建立我国儿童铅中毒诊断标准提供第一手材料。调查中应分析影响儿童血铅水平的各种生物和非生物因素，作为以后进行预防性干预的依据。该项工作可由一家或数家研究机构业务牵头，利用全国的妇幼保健网展开，便于统一领导和协调。有条件的地区或污染严重的地区，可根据当地的实际情况组织针对性的研究。

2. 在环境铅污染严重和儿童铅中毒高发的地区，可参照美国的做法，在当地医院儿科或妇幼保健院设立儿童铅中毒筛查中心，以早期发现铅中毒病例，使其在造成智能发育损害之前得到妥善处理。

3. 预防儿童铅中毒，清除环境铅污染是关键。政府有关部门应加强对铅作业污染的管理，加快我国汽油无铅化的进程。相关行业应参照国际标准，尽快制订有关行业标准（如玩具和学习用品中铅含量标准），为广大儿童营造一个安全的无铅环境。

4. 加强儿童铅中毒的科普宣传，使每一个家长和基层儿童保健工作者了解环境中铅的来源和铅对儿童健康的危害，从而使预防铅中毒成为他们的自觉行动。

参 考 文 献

1 Piomelli S. Lead poisoning. In: Nelson WE, et al. eds. Textbook of Pedi-

atrcs. 15th edition. Philadelphia: W. B. Sauders Company, 1996. 2010—2013

2 Mahaffey KR, et al. National estimates of blood lead levels: United States, 1976—1980. N Engl J Med, 1982, 307: 573

3 Waldror HA. Lead poisoning in ancient world. Med Hist, 1973, 17: 391

4 Nriagu JO. Saturnine drug and medicinal exposure to lead: an historical outline. In: Needleman HL. ed. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 3—22

5 Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. J Occupat Med, 1965, 7: 53

6 Alliance to End Childhood Lead Poisoning (AECLP) and Environmental Defense Fund (EDF). The Global Dimensions of Lead Poisoning. Washington DC: AECLP, 1994

7 Lin—Fu JS. Historical perspective on health effects of lead. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Science Publishers, 1985. 43—64

8 Lin—Fu JS. Modern history of lead poisoning: a century of discovery and rediscovery. In: Needleman HL. ed. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 23—44

9 Hamilton A, et al. Industrial Toxicology. New York: Pual B. Hoeber Inc, 1934. 1—45

10 Turner AJ, et al. Lead poisoning among Queensland children. Austr Med Gazette, 1897, 16: 475

11 Gibson JL. A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning among Queensland children. Austr Med Gazette, 1904, 23: 149

12 Ruddock JC. Lead poisoning in children. JAMA, 1924, 82: 1682

13 McKhann CF. Lead poisoning in children. JAMA, 1933, 101: 1131

14 Lin—Fu JS. Lead Poisoning in Children. US Dept of Health, Education and Ewelfare, Children's Bureau, Washington DC, 1967

15 Perlstein MA, et al. Neurologic sequelae of plumbism in children. Clin Pediatr, 1966, 5: 292

16 Byer RK, et al. Late effects of lead poisoning on mental development. Am J Dis Child, 1943, 66: 471

17 Lin—Fu JS. Undue absorption of lead among children: a new look at an old problem. N Engl J Med, 1972, 286: 702

18 Lin—Fu JS, et al. Vulnerability of children to lead exposure and toxicity. N Engl J Med, 1973, 289: 1229

19 Needleman HL, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated lead levels. N Engl J Med, 1979, 300: 689

20 Bellinger D, Needleman HL. Neurodevelopmental effects of low—level lead exposure in children. In: Needleman HL. ed. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 191—208

21 Bellinger D, et al. Longitudinal analysis of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med, 1987, 316: 1037

22 US Department of Health and Human Services. The Nature and Extent of Lead Poisoning in Children: Report to Congress. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substance and Disease Registry, 1988

23 US Department of Health and Human Services. Preventing Lead Poisoning in Young Children. A Statement by the Centers for Disease Control. Atlanta: CDC, 1991

24 Murozumi M, et al. Chemical concentrations of pollutant lead aerosol, terrestrial dust, and sea salt in Greenland and Antarctic snow strata. Geochim Cosmochim Acta, 1969, 33: 1247

25 National Research Council. Lead in the human environment. Washinton DC: National Academy of Science, 1980. 22—45

26 US Department of Interior, Bureau of Mines. Mineral Industry Surveys. Lead Annual Reviews: 1994 & 1995. Personal communications with Bureau of Mines, 1995

27 US Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead (Environmental Protection Agency report EPA/600/8—83/028aF). Research Triangle Park, NC: Office of Health Environmental Assessment, 1986

28 Pirkle JL, et al. The decline in blood lead levels in the United States. JAMA, 1994, 272: 284

29 Brody DJ, et al. Blood lead levels in the US Population. Phase I of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988—1991). JAMA, 1994, 272: 277

30 US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control. Blood lead level among children in high－risk areas－California, 1987－1990. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1992, 41：291
31 Blumenthal HT, et al. Studies on lead exposure in patients of a neighborhood health care center. J Natl Med Assoc, 1991, 83: 1065
32 王世俊．铅中毒研究思路一瞥．中华劳动卫生杂志，1994，12：65
33 周 仁．铅对女性生殖功能的影响及儿童铅中毒．中华劳动卫生职业病杂志，1986，4：226
34 张 燕，等．某市1125名儿童血铅水平调查．中华预防医学杂志，1991，25：47
35 俞倩仪，等．铅对儿童智力、学习成绩的影响．中国医科大学学报，1986，15：115
36 万伯健，等．某市环境铅污染对儿童影响的调查研究．中国环境科学，1991，11：314
37 姚 华，等．沈阳市0～4岁儿童血铅正常值．中华劳动卫生职业病杂志，1990，8：74
38 郑星泉，等．北京市学龄前儿童血铅水平及其与成人血铅水平的关系．卫生研究，1993，22（增刊4）：29
39 潘小川，等．乡办炼铅厂对环境的铅污染及对儿童机体的影响研究．环境与健康杂志，1992，9：67
40 郭宝科．铅作业工厂工人及其周围居民血铅浓度调查．劳动医学，1986，1：60
41 许 东，等．55例郑州地区健康儿童血铅测定．河南医科大学学报，1990，25：279
42 于 青，等．济南市0～6岁婴幼儿血铅水平现状调查．中国公共卫生学报，1994，13：186
43 朱顺泽，等．铅锌冶炼厂废气对环境及青少年健康的影响．安徽医科大学学报，1990，25：94
44 陆耀良，等．乡镇铅冶炼厂环境污染对儿童健康的影响．中国公共卫生学报，1992，9：91
45 周维新，等．儿童铅接触健康效应的研究．环境与健康杂志，1988，5：18
46 汪 玲．不同环境下儿童血铅水平及其影响因素．环境与健康杂志，1988，5：1
47 沈晓明，等．上海市某工业区内273名学前儿童血铅水平及其影响因素

调查．实用儿科临床杂志，1991，6：322
48 吴玥，等．上海市徐汇区243名学龄前儿童血铅、红细胞内游离原卟啉及血清铁蛋白调查．中华儿科杂志，1987，25：80
49 李国华，等．校园大气铅污染对儿童智商的影响．中华预防医学杂志，1992，26：380
50 李国华，等．校园大气铅污染对学生血铅、铜、锌和SOD的影响．中国公共卫生，1994，10：204
51 唐德文，等．健康女工及其幼儿的血铅水平．广州医药，1987，(5)：2
52 Shen XM, et al. The adverse effect of marginally high lead level on intelligence development of child: A Shanghai Study. Indian J Pediatr, 1992, 59：233
53 沈晓明，等．铅对儿童智力发育的影响：单因素和多因素分析．实用儿科临床杂志，1991，6：271
54 张燕，等．接铅女工子女智商与血铅浓度等因素的逐步回归分析。中华劳动卫生职业病杂志，1989，7：135
55 俞倩仪，等．铅对儿童智力发育影响的多因素分析．中华预防医学杂志，1992，26：308
56 付德学，等．环境铅污染对儿童智力和行为的影响．卫生研究，1993，22（增刊4）：40
57 沈晓明，等．铅对儿童心理发育的中、远期影响．临床儿科杂志，1992，10：187
58 邓奋良，等．血铅含量与脑功能轻微障碍综合征．中华儿科杂志，1987，25：338
59 汪玲，等．低浓度铅接触对儿童体格发育的影响．环境与健康杂志，1989，6：33
60 沈晓明，等．学前儿童血铅水平及其对生长发育的影响．中华儿童保健杂志，1993，1：27
61 Schwartz J. Social benefit of reducing lead exposure. Environ Res, 1994, 66：105
62 沈晓明，等．儿童铅中毒预防的经济效益．国外医学妇幼卫生分册，1994，5：162
63 Bellinger D, et al. Low－level lead exposure, intelligence and academic achievement: A Long－term follow－up study. Pediatrics, 1992, 90：855

(Jane S. Lin-Fu　沈晓明)

第二章

环境中铅的来源

环境中的铅是儿童铅中毒的外剂量示标，是造成儿童铅中毒的根本原因。国外发达国家预防儿童铅中毒的成功经验已经证明，儿童铅中毒是可以预防的，预防的最根本、有效的措施是清除环境的铅污染。因此，研究和认识环境中铅的来源是儿童铅中毒预防的关键环节之一。

早年关于环境铅的研究多限于对单一和高剂量暴露源的研究。由于越来越多的研究证据表明，铅对人类（特别是儿童）的毒性作用在低剂量的铅暴露状态下即能产生，而且，机体对铅暴露的反应有积蓄和累积的作用，有些环境因素短期、单独作用时不致产生明显的危害，但是在较长时间暴露、或与其他暴露因素同时存在时，即能对机体造成明显的不良影响。因此，对环境中铅来源的研究不但要认识单一、高剂量的铅暴露源，也要考虑多种低剂量的铅暴露因素。

第一节　环境铅污染的历史变迁

人们对铅的认识大概始于6000年前。在公元前3000年，人类发明了烤钵冶金法（cupellation），这使得从矿石中大规模提炼金属铅成为可能，铅才得以真正开始广为应用。在埃及和印度，铅不但广泛应用于化妆品的生产，还当成一些传统药物的主要组成

成份。在中国古代，就有“金丹”之说。据传，吃了这种实际上是铅化合物的“金丹”,可以长命百岁。在古代，要数铅制的家庭用具和水管造成的危害最大。在罗马帝国时代，以使用铅质水管引水为时尚（水管的英文 plumbing 是从拉丁文的铅 plumbum 衍生而来）。那个时代，还大量使用以铅质材料制成的厨具和器皿。因此，铅中毒在罗马时代大为流行，由此而造成的健康危害极其严重。历史学家和医学家的共同研究认为，是铅中毒毁灭了罗马王朝[1,2]。但是，罗马王朝的悲剧和人们对铅毒性作用的认识并没有对铅在人类生活中的广泛应用产生任何约束作用。特别是金属钱币的问世和应用，以及以后发生在欧洲的工业革命运动，使铅的应用出现了历史上的空前飞跃。因此，在最近 5000 年中全球铅的产量呈非常明显的上升趋势（图 2-1）[3]。

研究认为，占总产量 50%的铅最终将以不同形式污染环境[4]。在最近 5000 年中，铅的总产量约为 3 亿吨，其中已经有 1.5

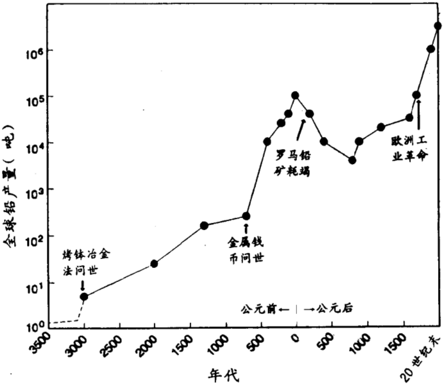


图 2-1　近 5000 年全球铅产量及其相关事件

亿吨存在于我们生活的环境中[4]。随着铅产量的增加，环境中铅的排放量和铅污染程度也同步增加。研究人员对地处北极的格陵兰岛冰岩中的铅沉积量的研究发现，在公元前 800 年形成的冰岩中，铅的年沉积量为 0.03ng/cm^2，而目前为 7ng/cm^2，在这 2800 年的时间中，环境铅污染的程度上升了 230 倍[5]。此外，在世界各地通过对海洋、湖泊和池塘中水底沉积物以及终年不融的积雪的考古分析也发现，在最近的 200～300 年来，环境铅污染程度确实有数十倍的增加。而且，虽然各项研究进行的地区不同，采集的标本也不一样，但得到的结果却十分接近。这些回顾性的研究已经证明，在我们目前的居住环境中，铅污染的程度已较远古时代有极大的增加，随着历史的演进，铅污染的程度有越来越严重的趋势。

在环境污染程度恶化的同时，人体中铅的蓄积量也同步增加。Ericson 等[6]研究 1600 年前秘鲁古墓中发掘出来的牙齿和骨骼中的含铅量，发现当时人体中铅的积蓄量仅仅是现代人的 1/500。Grandjean 等[7]和 Shapiro[8]的研究发现，现代人牙齿和骨骼中铅的含量较公元前 750 年埋葬的奴比亚古尸高 100 倍。Patterson 等[9]研究发现，在哥伦布登陆美洲大陆之前，一个体重 70 公斤的北美印地安人体内蓄铅约 0.3mg，而目前北美城市居民的体内蓄铅量已经增加了 100～1000 倍不等。图 2-2 表示了古人、现代人和

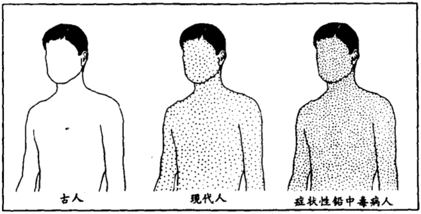


图 2-2　现代人和古人体内铅含量示意

注：每一小点代表 40μg 铅

症状性铅中毒病人体内铅含量的大致对比情况。从图中不难看出，现代人体内所含的铅远较古人为高。

第二节　环境中的铅

释放进入环境中的铅首先进入大气层，其后，大气中的铅沉积于多种环境介质如土壤、尘埃、食物和水等，最终通过呼吸道直接吸入，或通过手-口动作由消化道摄入人体。大气中的铅是环境中铅的最重要组成部分，而环境介质中的铅往往是造成铅中毒的直接原因（图 2-3）[10]。

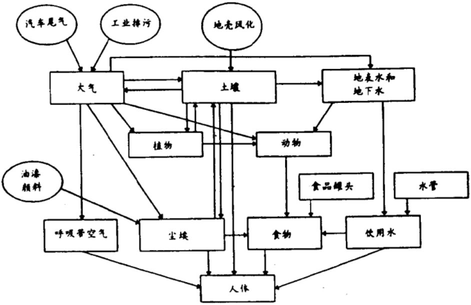


图 2-3　环境中铅的来源及其相互关系

一、大气中的铅

大气铅的重要性在于：①它能直接由呼吸道吸收入血，特别是职业性铅暴露情况下，大气中铅经呼吸道的吸收尤为重要；②大气中的铅是其他环境介质中铅的来源；③铅在大气中的分布特点是，越接近地面，铅的含量越高。有人用常规方法测定某城市大气含铅量仅 0.8μg/m³，但在离地面 1 米高处测量，大气含铅量

高达 13$\mu g/m^3$，因此，如果成人和幼儿暴露于同等污染程度的大气环境中，儿童呼吸道承受的铅暴露外剂量较成人高 16 倍。提示大气中的铅对儿童威胁更大。

（一）大气中铅的来源

大气中的铅有两个方面的来源。

1. 自然来源　自然环境中的铅可能通过地壳侵蚀、火山爆发、海啸发生和森林山火等自然现象而释放入大气环境中。Nriagu[11]研究认为，全世界每年总共有 24 500 吨铅通过这种形式排放入大气中；Pacyna 等[12]的研究认为，全球每年总共有 18 600 吨铅排放入大气中；而 Settle 等[13]的估计为 2 000 吨左右。虽然这些估算值存在着较大的差别，但可以肯定的是，自然性来源和非自然性来源的铅相比在数量上相差甚大。虽然这部分铅不足以对环境铅污染的程度产生很大的影响，但足以说明，在现代的世界中，要找到一块无铅的净土是不可能的。另外这也解释了为什么即使是高山上的积雪和雨水中，铅含量也在 5$\mu g/kg$ 以上[14]；为什么荒无人烟的北极圈大气中也会有 0.008$\mu g/m^3$的铅[15]；为什么在无人涉足、远离工业的南极，也会有 0.000076$\mu g/m^3$的铅存在于大气中[16]。

有人研究了大气中铅的本底水平。根据：①Nriagu[11]估计全世界每年向大气排铅 24 500 吨；②排放入大气的铅主要存在于大气对流层，大气对流层的容积是 $2.55\times10^{18}m^3$；③铅排放后在大气对流层中平均滞留时间是 10 天，此后沉积于土壤、作物和水等。这样大气中铅的本底水平应为：

$$C=\frac{\text{年排放量}\ (\mu g)\ \div365\times10}{\text{大气对流层容量}\ (m^3)}$$

$$=\frac{24.5\times10^{15}\ (\mu g)\ \div365\times10}{2.55\times10^{18}m^3}$$

$$=0.000263\mu g/m^3$$

同理，如果以 Settle 等[13]估计的 2 000 吨的年排铅量计，大气中铅的本底水平应为 0.0000214$\mu g/m^3$。因此，可以认为大气中铅的自然水平可能在 0.0000214$\mu g/m^3$和 0.000263$\mu g/m^3$之间[16]。

2. 非自然来源　非自然来源主要是指来自工业和交通等方面的铅排放。1979 年 Nriagu 的研究[11]大致估算了全世界每年各

种非自然性铅源的排放量，结果见表 2-1。这是迄今得出的最全面的数据。

表 2-1　全世界每年非自然铅的排放量

来　　源	排放量（万吨）
有色金属开采	0.820
有色金属初级冶炼	7.650
有色金属次级冶炼	0.080
钢铁生产	5.000
铅的应用工业	0.740
燃煤	1.400
燃油（包括汽油）	17.300
燃木材	0.450
垃圾焚化	0.890
磷肥生产	0.005
其他	0.590
合计	34.925

虽然这是 70 年代末的资料，但仍应不难得出两个结论：①和自然性铅排放量相比，非自然性铅排放在数量上占绝对优势；②非自然性铅排放中，以含铅汽油燃烧的排铅量最高。含铅汽油是造成全球环境铅污染的最主要因素。

自从 20 年代起，四乙基铅作为一种防爆剂加入汽油中以后，已成为环境铅污染的主要原因。据研究认为，仅在 70 年代，通过汽车排气管排放的废气就达 24 000$\mu g/m^3$[17]。四乙基铅对环境的污染主要是随着汽油的燃烧，转变成卤化铅和氧化铅烟雾，以废气的形式被排放到环境中。含铅汽油的使用和儿童血铅的关系已经相当明确。由于对含铅汽油有害作用的日益认识，美国在 70 年代开始限制汽油的含铅量。在对 1976～1986 年进行的全美 NHANES Ⅱ 的资料进行分析时，研究者[18]发现，在这 5 年期间，随着汽油中铅含量的逐年下降，人群中的血铅水平也逐年下降，两

者呈极好的相关性（图 2-4）。两者的相关关系在考虑了社会经济状况（socioeconomic status，SES）、营养状况和其他铅暴露源等因素的掺杂作用后仍有极显著的相关。从图中也可看出，汽油中铅和血铅水平两者的相关性达到非常高的程度。在 1978 年下半年，由于经济方面的原因，汽油中的铅含量曾一度回升，而同期进行的血铅水平调查也显示出血铅水平的回升。这一资料强烈提示了汽油中的铅含量和血铅水平的相关性。另外也有一些局部地区的研究也支持上述的结果。如，Billick 等[19]在纽约市对数十万儿童血铅水平的研究发现，儿童的血铅值和当地的汽油消耗量密切相关。

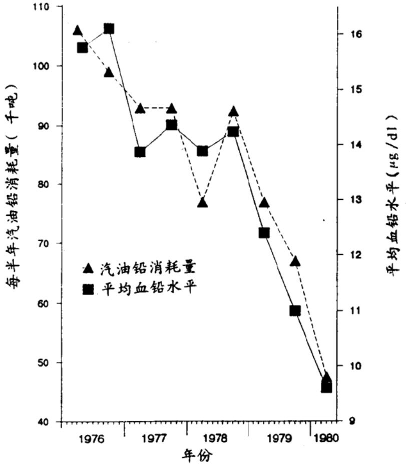


图 2-4 含铅汽油消耗量和人群血铅水平的关系

注：血铅 μg/dl×0.0483＝血铅 μmol/L

含铅汽油可在多种情况下污染环境。含铅汽油的生产、储运过程可造成环境污染；在通风不良的工作室内用汽油作为清洗剂可引起中毒。但含铅汽油主要通过燃烧后从汽车排气管中排出而污染环境。因此，在交通繁忙的公路两旁会有明显的铅污染。测定表明，在交通稀少的乡村，空气含铅 0.5μg/m³，一般城市空气含 2.4μg/m³，汽车密度大的城市为 24μg/m³，交通拥挤的市中心达 44.5μg/m³，而在交通量大且通风不良的隧道中则高达 100μg/m³[14]。

（二）大气中铅的迁徙和沉积

大气中的铅通过两种形式影响人体。其一，直接为人体经呼吸道吸入；其二，通过迁徙和沉积，污染环境中的介质如土壤、尘埃、水和食物等，从而经消化道被人体所摄入。

大气中的铅约 1/3 是较大颗粒的铅尘，迅速沉降在公路两旁数十米内的土壤和作物表面，其余 2/3 的铅雾则以气溶胶状态悬浮在近地面的空气中，并在大气对流层中迁徙至远处，其影响的面可波及方圆 10～100 公里[17]。一般来说，颗粒越小，在大气中逗留的时间越长，影响面越广。颗粒直径在 0.1μm 以下者，可在大气中逗留、迁徙 1 个月之久后方才沉积到地面上[20]。

大气中铅的沉积有湿沉积（wet deposition）和干沉积（dry deposition）两种方式。

湿沉积是指大气中的铅随着降雨、降雪沉降到地面。Galloway 等[21]综述了一些相关的研究结果：在边远地区，雨水中铅浓度为 0.09μg/L，农村地区为 12μg/L，而城市中降落的雨水铅含量高达 44μg/L，这一浓度已经接近 WHO 和美国国家环保总署制定的饮用水含铅量标准的上限（50μg/L）。很显然，雨水中铅的含量也在一定程度上反映了大气铅污染的状况。湿沉积的铅 80％为水溶性的[22]。湿沉积的程度可用雨水对空气中铅的清除率来表示，即雨水中铅的浓度/大气中铅的浓度。研究发现，无论是在城市、农村还是边远地区，铅的清除率均明显低于其他元素，仅为铁、镁等元素的 1/10 左右。据认为，这可能与铅在大气中存在的颗粒相对较小有关[23]。

干沉积是指大气中的铅通过落尘的形式沉降到地面。目前，尚没有统一的方法来测定干沉降的程度。

一般认为，污染越严重的地区，湿沉积在沉积总量中所占的比重越大。在边远地区，干沉积是主要形式，约占总量的 60%，而湿沉积仅占 40%；在农村地区，湿沉积占 70%；而在城市地区湿沉积要占总沉积量的 80%。但是，干、湿沉积的相对比重还较多地受降雨量的影响，在数值上变异较大[21]。

二、环境媒介中的铅

（一）土壤和尘埃中的铅

土壤是自然界中铅的最大储存库。由于铅的广泛应用，铅元素事实上已经成为地壳的化学组成成分之一。正常情况下，土壤含铅 10～50mg/kg（ppm），但在城市地区，土壤中的铅含量可能高出数百倍甚至数千倍[17]。土壤中的铅来自含铅汽油燃烧、工业排污和含铅油漆风化后进入大气的铅。这些铅 80%经湿沉积污染土壤[24]。

土壤中的铅大多分布于地壳表面 0～5cm 深的土层中[25]。土壤铅的含量和所在区域大气铅污染状况密切相关。Elias 的综述[15]中介绍的相关研究有：Roberts 等曾报道加拿大多伦多一家冶炼厂附近的土壤中含铅高达 15 000～20 000mg/kg；Kerin 等发现南斯拉夫一家冶炼厂附近土壤中铅含量为 5 000～9 000mg/kg，该厂附近方圆 7 公里的区域内土壤中铅含量均增高；Ragaini 等发现在美国爱达荷一家冶炼厂附近的土壤中含铅 7 900mg/kg，但在离地面 20cm 深处，土壤中铅含量仅是该含量的 1/100；Palmer 等的另一项研究发现，某冶炼厂附近土壤中含铅 60 000mg/kg，但在 10 公里以外，含量降为 10mg/kg。这些研究得出共同的结论：离污染源越近、离地表越近，土壤中铅含量越高。

土壤和尘埃中的铅对环境的危害具有积蓄作用，而且影响比较久远，不像大气中的铅那样，只要大气污染控制了以后，其危害就不复存在。例如，在美国，由于无铅汽油的广泛应用，含铅汽油造成大气铅污染的问题已经基本得到治理，但是，由于在过

去几十年中大气污染的日积月累，仅汽油中释放的铅就还有400～500万吨留在土壤中[25]。

土壤中的铅会在儿童玩耍时被有意或无意地摄入，造成儿童的铅中毒。一般认为当土壤中铅含量在 500～1 000mg/kg 以上时即能对儿童的健康构成危险[23]。土壤中铅含量升高 1 000mg/kg，血铅水平能上升 0.145～0.338μmol/L 不等。土壤中铅颗粒的大小和铅存在的化合物形式能影响土壤中铅的生物利用度[26]。

土壤的铅污染还影响土壤中生长的作物中的铅含量。作物表面的铅往往来自大气中铅的干沉积，作物内部所含的铅多来自土壤[15]。研究发现[27]，在日车流量为 24 000～38 000（辆）的公路两旁 25 米范围内的农田中，所生长的饲料作物的铅含量高达 950mg/kg，而在交通流量低的马路附近，饲料作物的含铅量为 50～200mg/kg。广东省韶关市某冶炼厂附近的稻田中出产的稻米，其铅含量高出非污染区 18 倍[28]。

室内铅尘也是儿童铅暴露的重要来源之一。室内铅尘的含量和儿童血铅水平呈非常明显的相关[29]，控制室内铅尘能有效降低儿童的血铅水平[30]。Charney 等[31]研究 50 例血铅水平在 1.930～3.378μmol/L 的儿童，并以 50 名居住于同一区域、血铅水平在 1.400μmol/L 以下的同龄儿童为对照。结果发现，高铅儿童室内尘铅和手上尘铅的含量均明显高于对照组的低铅儿童。这也进一步证明尘埃中的铅作为儿童铅暴露源的重要性。

（二）水中的铅

水中的铅可能有两个来源：一是大气中的铅通过干、湿沉积而溶于水中或由于雨水冲刷，使泥土中的铅污染水源；另一可能性是来自输水管道系统中某些铅质材料制成的老式部件（如自来水管、阀门和水笼头等）。

一般情况下，水中的铅不至于成为儿童铅暴露的主要来源。目前美国饮用水含铅量标准是低于 50μg/L。对 749 个自来水样品的调查发现，含铅量为 1～55μg/L，平均为 3.9μg/L，仅有极少数超过 50μg/L。综述一组相关的研究结果，其平均值是 3～4μg/L[15]。清晨第一次打开水笼头放出的水往往含铅量较高。英国环保局的

调查表明，有9%的受测家庭，早晨第一次放出的自来水含铅量超过100μg/L，另外20%则介于0～100μg/L之间，但是连续放水5分钟以后，这两个比例分别降为4%和10%[14]。热水笼头中放出的水含铅往往较冷水笼头为高[32]。

自来水中的铅含量虽然不高，但是，其生物利用度往往较食物中的铅为高。研究认为，成人对饮用水中铅的吸收率为35%～50%，儿童的吸收率可高达50%以上[25]。

（三）食物中的铅

食物中的铅可能来自几个方面：大气中的铅直接沉积到谷物和蔬菜中；过高的土壤铅含量污染谷物和蔬菜；室内铅尘污染厨房中的食物；以含铅釉彩的器皿储存食物造成的污染；铅质焊锡制作的食品罐头对食物的污染等，其中，铅污染罐头食品的危害最大[15,25]。

由于总体环境污染状况的改善，特别是在食品罐头的制作中停止使用铅质焊锡，使美国人从食物中铅的摄入量有明显降低。2岁儿童1982年日平均铅摄入量为30μg，1985年降为13μg，到1988年降为5μg。食物中铅摄入量的下降引起同期儿童平均血铅水平的相应下降[33]。另外，食物中铅摄入量和血铅的关系也已经被Ryu等[34]证明。他们的研究发现，儿童食物中铅的摄入量和血铅水平间存在着线性相关关系。

每年有大量的铅用来制造枪弹，仅在法国每年为此就消耗12 000吨以上的铅。如果经常食用被铅弹射杀的野兔、鹧鸪和野鸡，就有可能引起铅中毒。值得注意的是，在每个打猎季节，仅北美猎区就有令人惊叹的15万亿颗铅弹射向野鸡和野鸭，其中不足1/5射中了猎物，其余都掉进水里或落到地上，并有可能被饲养中的鸟类或其它动物所摄取[14]，美国和加拿大的野味代理商则心安理得地将含铅量高的禽类在市场上出售。虽然常吃野味的人为数不多，但婴儿和儿童仍以避免食用为宜。

三、含铅油漆与儿童铅暴露

在美国和许多其他西方发达国家，由于含铅汽油和工业污染

的有效控制，含铅油漆的问题遂成为目前儿童铅暴露的最主要原因。

铅作为油漆的添加剂已经有很长的历史。最为普遍应用的是铅白（碳酸铅）。铅白本身起色素的作用，同时，添加铅白的油漆比较耐磨，色泽保持的时间也较长。因此在一些40年代之前生产的油漆，含铅量可达50%。由于以后人们对油漆中铅的毒性的认识，美国政府于70年代初正式取缔含铅油漆的生产。但是，许多在60年代以前建造的老式住房仍涂以高铅的油漆，40年代以前造的房子含铅油漆的污染更为严重。调查发现，目前全美尚有4200万套公寓油漆中的含铅量超过规定的上限0.7mg/cm^2，这个数目是全美住房总数的52%。约有1200万7岁以下儿童住于这种严重铅污染的公寓中[17]。已有足够的资料证明，居住于铅污染住房内的儿童，其血铅水平明显高于居住于无铅污染住房内的儿童[35]。

第三节　我国儿童铅中毒的原因

一、含铅汽油的广泛使用

如前所述，含铅汽油与儿童铅暴露之间的关系已经相当肯定。因此，近年来美国、日本、澳大利亚和西欧各国普遍实行汽油无铅化，许多发展中国家也采取了相应措施，如印度宣布从1995年起全国普及无铅汽油。但在我国，无铅汽油尚未广泛使用，我国汽油中的含铅量尚在世界前列[36]。而同时，汽车的拥有量却以极快的速度递增。国内有人发现，在汽车废气污染区生活的儿童其血铅水平明显高于对照人群的血铅水平[37]，因此，含铅汽油的广泛使用，是我国儿童铅负荷过多的重要原因。

二、工业污染

在当今世界上，铅主要用于制造蓄电池，它占全世界总消耗量的40%。此外，金属冶炼、机械制造、印刷以及造船等工业都是引起环境铅污染的重要行业。在我国，由于传统工业布局的限

制，上述工厂大多集中在人口稠密的大、中城市；由于少数企业环境保护设施的落后，人们环境保护意识的淡薄和国家对环境保护 法规的力度还亟待加强，从而使我国的工业性铅污染较一些先进国家有过之而无不及。值得注意的是，煤炭都含有一定量的铅（因产地不同其含量波动于 0.6～33mg/kg），燃煤过程中所释放的铅量也不可忽视，根据安徽省淮南市的报道，烟囱林立，浓烟滚滚是造成该地区严重铅污染的一个重要原因。上海市的研究发现，以煤制品（煤球、煤饼）为燃料的家庭，其室内空气中平均含铅量比室外空气高 18 倍，在这些家庭，小儿血铅浓度也明显高于非燃煤家庭小儿的血铅浓度。

三、铅作业工人对家庭环境的污染

江苏省江阴市的研究发现，铅作业工人的子女其血铅水平明显高于居住在同一区域，并在同一学校上学的同龄儿童的[38]。上海市的研究进一步发现，铅作业工人子女的血铅水平高于非铅作业工人子女的；父母均为铅作业工人者，其血铅水平又明显高于父母仅一方从事铅作业劳动者的[39]。为了探求其原因，有人曾对上海市内一家大型铅作业企业的工人进行问卷调查，83% 的职工违反规定于下班后仍将工作服穿回家，80% 的工人在下班以后无立即洗澡的习惯，因此极易将工作场所中的铅尘通过工作服、头发、双手等带回家中，污染家庭环境，因此，加强对铅作业工人进行健康教育，增强他们的自我保护意识，对防止儿童铅中毒具有重要的实际意义。

四、学习用品和玩具的污染

迄今为止，铅仍然广泛用于油漆（如白漆、防锈漆）的生产中。目前国内尚无关于儿童玩具和学习用品的含铅量标准。实测表明，这些物品的含铅量普遍较高。有人检测 23 种国产玩具[40]，发现其中 7 种（占 30.4%）玩具表面油漆中所含的可溶性铅已超过国际最高允许量（250mg/kg）。对 9 类铅笔的检测发现，其中 6 类（占 66.7%）超标，含量最高的超标 4.12 倍；在其他 12 种学

习用品中，有一半超标，含量最高的为课桌、椅的棕黑色油漆层，超标 36.7 倍；教科书彩色封面的含铅量也超标 13.6 倍。近几年来，美国西海岸的几个城市陆续有年幼儿使用中国制造的蜡笔后发生铅中毒的报道。1994 年春，美国消费者产品安全委员会抽查了美国市场上从中国进口的 11 种彩色蜡笔的含铅量，结果全部超标，其中有 3 种牌号铅含量严重超标，足以引起儿童铅中毒，从而引起了对中国蜡笔的抵制运动。由于幼儿常有吸吮手指和啃咬玩具的习惯，在胃液中玩具和学习用品所含的可溶性铅的吸收率可高达 76%[41]。由此可见，尽快制定油漆以及学习用品的含铅量标准，已属燃眉之急。

五、食品的污染

由于铅尘的广泛存在，日常食品中常常含有微量的铅（表 2-2）。

表 2-2　某些食品的铅含量

食　品	平均值 (mg/kg)	范　围 (mg/kg)
谷类	0.17	<0.01～0.81
肉和鱼	0.17	<0.01～0.70
水果（新鲜）	0.12	<0.01～0.76
水果（罐装）	0.40	0.04～10.0
蔬菜（新鲜）	0.22	<0.01～1.5
罐装食品	0.24	0.01～1.5
牛奶	0.03	<0.01～0.08

世界卫生组织在 1976 年估计，一般人每天从食物中摄入的铅量约是 200～300μg，这部分铅的平均吸收率为 10%，因此，每天将有 20～30μg 的铅被吸收进入体内。值得注意的是，儿童对铅的吸收率远较成人为高，约为 50%，因此，应劝阻儿童食用某些含铅量高的食物，如：

1. 爆米花　由于爆米花机的炉膛和炉盖是由含铅的生铁铸成，而铅的熔点（327.5℃）和沸点（1725℃）相对较低，因此在密闭加热时极易挥发并掺入爆米花中。通过对66份样品的抽样检查发现，其含铅量为0.25～21mg/kg不等，其中42.8%超过国家糕点的卫生学标准（0.5mg/kg），含量最高的超标41倍[42]。

2. 皮蛋（松花蛋）皮蛋在传统制作过程中需加入氧化铅（氧化铅能协助氢氧化钠渗入蛋中）以加快其成熟，因此，皮蛋的含铅量也较高。70年代末曾发生因出口皮蛋含铅量严重超标而引起外商退货的事件。近年来虽然改进了生产工艺，但迄今尚未能从根本上解决这一问题。在对市售的42枚皮蛋的抽样检查发现，仍有35.7%（15枚）超标[43]。

3. 饮水　WHO建议饮水含铅的最高允许量为50μg/L，这一标准已被美国和其他一些国家所采纳。有关我国饮用水中铅含量的研究不多。但已经有研究发现，一些地区的民间风俗，使通过饮水途径铅的摄入量大增。据报道[44]，江苏省某地，由于滨临黄海，地面水偏咸，深井水偏硬，煮沸后沏茶色味不佳。当地居民大多有收集、储存雨水，并用其煮开水沏茶的习惯。煮开水的用具是用手工制作的锡茶壶。据称，雨水经用这种水壶煮开后沏茶，色清雅、味甘甜。经对10把水壶的测查发现，水壶的铅含量高达90%。雨水在煮以前的铅含量为43μg/L，在煮沸后的铅含量剧升到3450μg/L。由于这个风俗，当地铅中毒大为流行，当地医院在数年中收治症状性铅中毒近千例。

4. 水果　迄今为止，砷酸铅仍被广泛用作水果园的杀虫剂，因此水果表皮含铅量较高是不难理解的；如果对水果彻底清洁或削皮后再吃，则可大大减少这一污染的可能性[14]。

参考文献

1　Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. J Occup Med, 1965, 7: 53

2　Nriagu JO. Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the empire? N Engl J Med, 1983, 308: 660

3　Settle DM, et al. Lead in albacore: Guide to lead pollution in Americans.

Science, 1980, 207 : 1167
4 National Research Council. Lead in the Human Environment. Washington DC: National Academy Press, 1980. 525—545
5 Wolff EW, et al. The record of global pollution in polar snow and ice. Nature, 1985, 313 : 535
6 Ericson JE, et al. Skeletal concentration of lead in ancient peruvians. N Engl J Med, 1979, 300 : 946
7 Grandjean P, et al. Lead retention in ancient Nubian and contemporary populations. J Environ Pathol Toxicol, 1979, 2 : 781
8 Shapiro IM, et al. Lead levels in bones and teeth of childdren in Ancient Nubia: Evidence of both minimal lead exposure and lead poisoning. In: Needleman HL. ed. Low Level Lead Exposure: The Clinical Implication of Current Research. New York: Raven Press, 1980. 35—41
9 Patterson CC, et al. Lead in ancient human bones and its relevance to historical developments of social problems with lead. Sci Total Environ, 1987, 61 : 167
10 U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead. EPA—600/08—83/028aF—dF. Vol 4. Re search Triangle Park, N.C.: US EPA, 1986
11 Nriagu JO. Global investory of natural and anthropogenic emission of trace metal to the atomsphere. Nuture, 1979, 279 : 409
12 Pacyna JM. Atmospheric trace elements from natural and anthropogenic sources. In: Nriagu JO, Davidson CI. eds. Toxic Metals in the Atmosphere. New York: John Wiley & Sons, 1986. 33—52
13 Settle DM, et al. Lead in albacore: guide to lead pollution in American. Science, 1980, 207 : 1167
14 洪昭毅．小儿与铅中毒．临床儿科杂志，1984, 2 : 301
15 Elias RW. Lead exposures in the human environment. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 79—107
16 Maenhaut W. Lead in environment: Historical retrospection. J Geophys Res, 1979, 84 : 2421
17 Committee on Measuring Lead in Criterial Population (CMLCP). Lead exposure of sensitive population. In: CMLCP. ed. Measuring Lead Expo-

sure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations. Washington DC: National Academy Press, 1993. 99—142

18 Annest JL, et al. Chronological trends in blood lead levels between 1976 and 1980. N Engl J Med, 1983, 308: 1373

19 Billick IH, et al. Analysis of pediatric blood lead levels in New York City for 1970—1976. Environ Health Perspect, 1979, 31: 183

20 Chamberlain AC, et al. The dispersion of lead from motor exhausts. Philos Trans R Soc London Ser, 1979, 290: 577

21 Galloway NJ, et al. Trace metals in atmospheric deposition: a review and assessment. Atmos Environ, 1982, 16: 1677

22 Gatz DF, et al. Metal solubility in atmospheric deposition. In: Nriagu JO, Davidson CI. eds. Toxic Metals in the Atmosphere. New York: John Wiley & Sons, 1986: 391—433

23 Davidson CI, et al. Atmospheric transport and deposition of trace elements onto the Greenland ice sheet. Atmos Environ, 1985, 19: 2065

24 Talbor RW, et al. Relationship between Pb and Pb—210 in aerosol and precipitation at a semiremote site in northern Wisconsin. J Geophys Res, 1983, 88: 6752

25 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991. 17—34

26 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1985. 5—7

27 Wong CS, et al. Contamination of tap water by lead pipe and solder. Bull Environ Contamin Toxicol, 1976, 15: 530

28 陶炼晖，等．韶关冶炼厂周围稻田土及稻米中铅、镉、汞污染现状调查与评价．中国公共卫生杂志，1992，8：351

29 Rabinowitz M, et al. Environmental correlates of infant blood lead levels. Environ Res, 1985, 38: 96

30 Charney E, et al. Childhood lead poisoning: a controlled trial of the effect of dust—control measures on blood lead levels. N Engl J Med, 1983, 309: 1089

31 Charney E, et al. Increased lead absorption in inner city children: Where does the lead come from. Pediatrics, 1980, 65: 226

32 Sharrett AR, et al. Daily intake of lead, cadmium, copper, and zinc from drinking water: the Seattle study of trace metal exposure. Environ Res,

1982, 28 : 456
33 Pirkle JL, et al. The decline in blood lead levels in the United States. JAMA, 1994, 272 : 284
34 Ryu JE, et al. Dietary and environmental exposure to lead and blood lead during early infancy. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 187-209
35 Clark CS, et al. Condition and type of housing as an indicator of potential environmental lead exposure and pediatric blood lead levels. Environ Res, 1985, 38 : 46
36 Octel Co. Worldwide Survey of Mótal Gasoline Quality —1991. Octel Promotional Publication No. 4. Associated Octel Co. Ltd: London, 1992
37 李国华，等．校园大气铅污染对儿童智商的影响．中华预防医学杂志，1992, 26 : 380
38 周维新，等．儿童铅接触健康效应的研究．环境与健康杂志，1988, 5: 18
39 沈晓明，等．上海市某工业区内 273 名学前儿童血铅水平及其影响因素调查．实用儿科临床杂志，1991, 6 : 322
40 余小鸣，等．儿童玩具中铅镉含量的检测分析．中华预防医学杂志，1991, 25 : 214
41 Bogden TD, et al. Extraction of lead from printed matter at physiological values of pH. Arch Environ Health, 1975, 30 : 442
42 刘德成，等．徐州市爆米花中铅含量的调查．中华预防医学杂志，1988, 22 : 380
43 戴宗智，等．皮蛋中铅残留量的调查．中国公共卫生，1985, 4 : 60
44 朱宝根，等．锡水壶致慢性铅中毒的研究．中华预防医学杂志，1984, 18 : 328

（洪昭毅　沈晓明）

第三章

铅在体内的代谢

从毒理学角度，环境中的铅是铅中毒的外剂量，是中毒的根本原因。环境中的铅被机体吸收，历经多个代谢过程，部分排出体外，部分留在体内成为中毒的内剂量。内剂量的铅是直接引起铅毒性作用的部分。内剂量是引起中毒的直接原因。内剂量的大小除了和暴露的外剂量有关外，还与铅在体内的代谢过程有关。本章主要从吸收、分布和排泄方面讨论铅的代谢过程。

第一节　铅在体内的代谢过程

一、铅的吸收

（一）肠道吸收

肠道是非职业性铅暴露时铅吸收的主要途径。在成人，肠道对铅的吸收率约为5%～10%。每日摄入铅0.6mg，1年后可使尿铅明显升高；每日摄入1.3mg铅可致尿铅、血铅和其他组织中铅含量逐渐升高；每日摄入铅2.3～3.3mg会在短期内使血铅水平上升至3.861～4.826μmol/L，并出现急性铅中毒症状[1]。

铅通过主动转运和被动扩散两种方式由小肠吸收入血[2]。主动转运是铅吸收的主要途径，占吸收总量的80%以上。主动转运是铅与肠粘膜特定部位中的转运蛋白结合，由转运蛋白作为载体

将铅转运入血液。被动扩散时，铅顺着浓度梯度由肠腔向血液扩散。被动扩散的量由肠腔和血液中铅的浓度梯度决定。肠腔中铅浓度越高或（和）血液中铅浓度越低，被动扩散的量越大。

铅在肠道吸收的先决条件是在肠腔内游离成铅离子。吸收率的重要决定因素是肠腔内铅的离子化程度，因而也与铅的摄入形式相关。氯化铅在空腹时的吸收率可达 45%，是硫酸铅（6%）的 7～8 倍。所有形式的铅化合物中，以烷基铅（如汽油中添加的四乙基铅）在肠道中的吸收率最高[3]。

铅与肠道的吸收还与膳食营养因素有关。许多研究证明，由于铅和钙、铁和锌等在肠道吸收过程中享用同一部位的转运蛋白，因此，所有这些元素间在肠道内的吸收过程均具有竞争性抑制作用。提高膳食中钙、铁和锌的含量可有效降低铅在肠道的吸收（详见第七章第五节）。

铅的吸收还与进食有关。研究发现，胃排空时铅的吸收率要较胃充盈时增加约 45%[4]。

（二）呼吸道吸收

多数职业性暴露情况下，呼吸道是铅吸收的主要途径。空气中的铅经呼吸道吸入肺内，再通过肺泡-毛细血管单位吸收入血。成人的吸收率约是 30%～50%[5]。据测算，连续 1 个月暴露于 $1\mu g/m^3$的铅污染环境中，可使血铅水平上升 $0.048\mu mol/L$[1]。

铅在呼吸道的吸收率取决于铅尘颗粒的大小和气流速度、呼吸频率、潮气量大小等呼吸生理学示标[5]。铅尘颗粒的大小对呼吸道吸收率的影响最为重要。直径在 $10\mu m$ 以上的大颗粒铅尘往往为呼吸道最外层的屏障即鼻毛阻挡在外面而未能进入呼吸道；只有那些直径在 $1\mu m$ 以下的颗粒得以深入至肺泡而被吸收；直径介于两者之间的颗粒可能潴留在上呼吸道，后通过粘膜上皮纤毛的运动逆向推行至咽喉部，然后吞咽入消化道或随痰咯出。研究发现，呼吸频率为 10 次/分，潮气量为 1350ml 时，呼吸道铅吸收率为 42.5%～63.2%；当呼吸频率增加到 30 次/分时，铅吸收率降至 35%[6]。另外，当气流速度减慢时，会增加铅颗粒与肺泡壁的接触，而增加铅的吸收。

（三）经皮吸收

在非职业性铅暴露时，铅极少经皮吸收。Moore 等[7]用^{203}Pb同位素示踪研究，发现经皮吸收率为 0.06%。Lilley 等[8]研究发现，将铅粉涂于皮肤表面并不影响血铅和尿铅水平，但能增加非邻近部位分泌的汗液中的铅含量。

二、铅在体内的分布

铅通过肠道和呼吸道吸收入人体后，随血流分布到全身各器官和组织。体内铅的分布可分为两部分（图 3-1）[3]：交换池和储存池。交换池中的铅主要是指存在于血液和软组织中的铅，约占体内总铅量的 10%左右。这部分铅绝大多数在 25～35 天左右转移到骨性组织（如骨骼、牙齿等）中，汇入储存池。储存池中的铅约占体内总铅量的 90%，与交换池中的铅维持着动态平衡。在某些情况下，储存池中的铅会回到交换池中。如经驱铅治疗后，血铅水平会在短期内明显下降后出现再度上升，孕期钙补充不足使骨质脱钙时引起的血铅上升均是由于储存池中的铅向交换池移动造成的。有时称这个过程为内源性铅暴露。

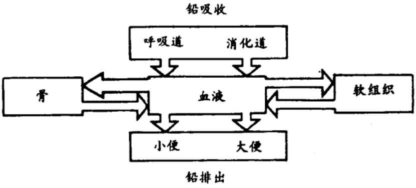


图 3-1　铅在体内的代谢动力学

（一）血液中的铅

参与血液循环的铅 99%以上存在于红细胞，仅有 1%以下存在于血浆中，其血浆铅浓度极少超过 0.048μmol/L。血浆铅水平随（全）血铅水平的升高而上升，两者有一致的平衡关系。但血浆铅水平的波动幅度很小，只是在血铅水平上升至 2.413μmol/L 时才

会有少许上升[9]。

与血铅和骨铅间的动态平衡相似，红细胞内外的铅也维持着另一种动态平衡。存在于红细胞的铅约80%与红细胞内的HBA_2结合，另20%存在于红细胞膜。存在于红细胞膜上的铅参与和血浆铅的交换[5]。离子钙能置换红细胞膜中的铅，从而调节红细胞内外的铅平衡。这种作用在钙离子浓度0.193μmol/L以上时即已存在。研究发现，给大鼠腹腔注射钙离子使红细胞铅立即下降。从红细胞膜中置换出来的铅进入血液和软组织[10]。

（二）骨组织中的铅

骨组织是体内铅的最主要储存池，容纳了占体内总铅量90%以上的铅。中等水平铅暴露者骨组织中积蓄铅约40～50mg，而职业性铅暴露者骨铅总量可达200mg。骨铅的积蓄始于胎儿时期，以后随着年龄的增长而逐渐增多，学龄儿童的骨铅是1岁时的1倍，而到青少年时骨铅量增加至1岁时的5倍[11]。骨铅的积蓄可持续约50年[12]。骨组织对铅的积蓄作用依部位不同而异。颞骨对铅的积聚可持续70年左右，而股骨中段和骨盆骨在中年后即停止对铅的积聚，此后骨铅水平逐渐下降，尤其在女性下降尤为明显，推测与激素引起的骨质疏松有关[13]。各种类型的骨组织均能成为铅的储存池，但致密的皮质骨含铅较高，而疏松的小梁骨含铅相对较少。小梁骨中所含的铅较具游动性，直接参与血铅的交换。小梁骨的含铅量还有性别差异，女性明显高于男性[11]。

骨组织中20%的铅受到降钙素、甲状旁腺素、1，25-二羟维生素D_3和钙、磷的调节。在对离体骨的研究中，D-青霉胺能使骨组织中的铅向培养基中释放，甲状旁腺素、1，25-二羟维生素D_3及培养基中钙离子的下降能促进D-青霉胺的作用；而相反，培养基中钙、磷浓度的升高会抑制D-青霉胺的作用。依地酸二钠钙（$CaNa_2EDTA$）对骨铅代谢的影响与D-青霉胺相似，但其作用约比青霉胺强1000倍[5]。

（三）其他组织中的铅

脑组织是铅的重要靶器官。全脑总体含铅量约0.2mg/kg。在脑皮质，铅含量为0.02～0.8mg/kg，基底节的铅含量为0.04～

0.2mg/kg[14]。海马回的铅含量最高[15]。由于海马回是控制学习和记忆的重要中枢部位，因此铅在脑组织中的分布特点可能能够部分解释铅对儿童智能和行为的影响。

肝脏含铅量约为 0.5mg/kg。在肾脏皮质的含铅量为 0.8mg/kg，而髓质为 0.5mg/kg。在有粥样硬化病理变化的动脉，含铅量较普通组织为高，其病理学意义尚不清楚[14]。

（四）铅在体内的半衰期

血液中铅的半衰期约 25～35 天。在软组织中铅的半衰期比较恒定，肾脏中所含铅的半衰期是 10 天，肝脏中所含铅的半衰期是 23 天。骨骼中铅的半衰期随年龄不同而不一。1～6 岁儿童骨铅半衰期为 1135 天，8 岁时骨铅半衰期约为 2560 天，15～20 岁时骨铅半衰期约为 3424 天[16]。因此，血铅水平只能反映近 1 个月左右时间内的铅暴露状况，而只有骨铅水平才能反映较长时间的慢性铅暴露状况。

三、铅的排泄

吸收入体内的铅约 50%左右在半衰期内排出体外，另外的 25%在以后排出，25%将潴留在体内。

铅通过三条途径排出体外。近 2/3 经肾脏随小便排出；近1/3 通过胆汁分泌排入肠腔，然后随大便排出；有 8%左右（存在于头发及指甲中的铅）的铅通过头发及指甲脱落排出体外[17]。

第二节　儿童铅代谢的特点

儿童由于生理和发育上的特点，在铅的吸收、分布和排泄过程中有其特点，这些特点使得儿童对铅毒性作用更为易感。

一、吸收多

无论是经呼吸道还是消化道，儿童均较成人吸收较多的铅。

消化道是儿童吸收铅的主要途径[3]。儿童较成人从消化道中吸收更多的铅，这是因为：

第一，成人消化道对铅的吸收率为 5%～10%，而儿童则高达

42%～53%[5]。

第二，由于行为发育上的特点，儿童有较多的手-口动作，使得环境中的铅更多地通过手带入口中而进入消化道[18]。

第三，儿童生长发育迅速，对能量需求较大，单位体重摄入食物较成人明显为多，因之，通过食物途径摄入的铅量也相对较多[18]。

第四，儿童胃排空较成人为快[18]，而在胃排空状态下，铅的吸收率会大幅度增加。

第五，年幼儿童由于咳嗽-除痰的功能尚不健全，故当呼吸道吸入较大颗粒，由纤毛运动将颗粒推送到咽喉部时，不能像成人一样咯出，而多吞入消化道[18]。

儿童之所以从呼吸道吸入较成人多的铅，有以下几方面原因：

第一，铅在大气中的分布特点是，铅多积聚在离地面1m左右的大气中，而距地面75～100cm处正好是儿童的呼吸带。研究发现，离地面越近，大气中铅浓度越高[19]。由此不难推断，如果儿童和成人处于同一程度的铅污染环境时，儿童所吸入空气远较成人所吸入空气的铅浓度为高。

第二，儿童机体的代谢旺盛，对氧的需求量大，故单位体重的通气量远较成人为大。如2岁儿童的体重仅为成人的17%，但通气总量达成人的40%。因此，儿童从空气中吸入的铅量也较多[18]。

第三，铅在儿童呼吸道中的吸收率较成人为高，约是成人的1.6～2.7倍。因此，即使与成人吸入同样量的铅，最终吸收入体内的铅量也较成人为高[18]。

二、排泄少

在成人，摄入体内的铅约99%最终将随同大、小便排出体外。而在儿童铅的排泄率仅有66%左右，而仍有约1/3的铅留在体内[20]。

三、储存池的铅流动性大

在成人，90%～95%的铅位于储存池的骨骼中，而在儿童这

部分的铅仅占 75%[21]。但是，儿童储存池中的铅流动性较大，较容易向血液和软组织中移动，因而内源性铅暴露的机率和程度均较高[22]。

Ziegler 等[20]和 Rabinowitz 等[23]分别用同位素示踪法研究了儿童和成人的铅代谢过程，主要研究结果综合于表 3-1。

表 3-1　儿童和成人体内铅代谢参数

	儿童	成人
膳食铅摄入量 (μg/kg)	10.76	3.63
膳食铅吸收率 (%)	46.00	15.00
膳食铅吸收量 (μg/kg)	4.92	9.54
总铅吸收量 (μg/kg)	5.15	0.75
小便排铅率 (%)	16.00	62.00
小便排铅量 (μg/kg)	1.00	0.47
大便排铅量 (μg/kg)	0.50	0.24
总排铅量 (μg/kg)	1.50	0.71
体内铅潴留率 (%)	34.00	1.00

参考文献

1　Mahaffey KR. Environmental exposure to lead. In: Nriagu JO. The Bio-Geochemistry of Lead in the Environment (Part B). New York: Elsevier Biomedical Press, 1978. 1—28

2　Aungst BJ. Kinetic characterization of in vitro lead transport across the rat small intestine: Mechanism of intestinal lead transport. Toxicol Appl Pharmacol, 1981, 61: 39

3　Hammond PB. Metabolism of Lead. In: Chisolm JJ, O'Hara DM. eds. Lead Absorption in Children. Baltimore, MD: Urban & Schwarzenberg Inc., 1982. 11—20

4　Rabinowitz MB, et al. Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead. Am J Clin Nutr, 1980, 33: 1784

5　Rosen JF. Metabloic and Cellular Effects of Lead: A Guide to Low Level Lead Toxicity in Children. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publish-

er, 1985. 157—185

6 Nozaki K. Method for studies on inhaled particles in the human respiratory system and retention of lead fumes. Ind Health, 1966, 4 : 118

7 Moore MR, et al. The percutaneous absorption of lead — 203 in human from cosmetic preparations containing lead acetate: as assessed by whole body counting and other techniques. Food Cosmet Toxicol, 1980, 18 : 399

8 Lilley SG, et al. The use of sweat to monitor lead absorption through the skin. Sci Total Environ, 1988, 76 : 267

9 Manton WI, et al. High accuracy measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. Br J Ind Med, 1984, 41 : 313

10 Rosen JF, et al. Quantitative interactions between lead and calcium homeostasis in cultured osteoclastic bone cells. Toxicol Appl Pharmacol, 1989, 98 : 530

11 Drasch GA, et al. Lead in human bones: Investigation on an occupationally non-exposed population in southern FRG. II. Children. Sci Total Environ, 1988, 68 : 61

12 Wittmers LE, et al. Lead in bones. IV. Distribution of lead in the human skeleton. Arch Environ Health, 1988, 43 : 381

13 Drasch GA, et al. Lead in human bones: Investigation on an occupationally non-exposed population in Southern FRG. I. Adults. Sci Total Environ, 1987, 64 : 303

14 Tsuchiya K. Lead. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB. eds. Handbook on the Toxicology of Metal. New York : Elservier Science Publisher , 1979. 451—484

15 Okazaki H, et al. Acute lead encephalopathy of childhood: Histological and chemical studies, with particular reference to angiopathic aspects. Trans Am Neurol Assoc, 1967, 88 : 248

16 Harley NH, et al . An Integrated Metabolic Model for Lead in Humans of All Ages. Final Report to US Environmental Protection Agency. Washington DC: US Environmental Protection Agency, 1984

17 National Research Council. Biological Markers of Lead Toxicity. In: National Research Couhcil. Measureing Lead Exposure in Infants, Children and Other Sensitive Population. Washington DC: National Academy Press, 1993 : 143—190

18 Mahaffey KR. Factors Modifying Susceptibility to Lead Toxicity. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 373—419

19 洪昭毅．小儿与铅中毒．临床儿科杂志，1984，2：301

20 Ziegler EE, et al. Absorption and retention of lead by infants. Pediatr Res, 1978, 12: 29

21 Barry PSI. Concentrations of lead in the tissues of children. Br J Ind Med, 1981, 38: 61

22 Lin-Fu JS. Undue absorption of lead among children: a new look at an old problem. N Engl J Med, 1972, 286: 702

23 Rabinowitz MB, et al. Magnitude of lead intake from respirating by normal man. J Lab Clin Med, 1977; 90: 238

（赵　薇　沈晓明）

第四章

临床表现和病理生理

铅通过呼吸道和消化道吸收入人体后，除沉积于骨骼作为贮存池外，其余的随血流分布到全身各器官和组织，产生毒性作用。因此，铅对机体的影响是全身性的和多系统的。

根据临床表现的存在与否，儿童铅中毒可分为症状性铅中毒和无症状性铅中毒（或亚临床性铅中毒）两种。

症状性铅中毒往往在血铅水平 2.172μmol/L 以上时才发生[1]，与铅中毒有关的临床表现如下[2]。

神经系统：易激惹、多动、注意力短暂、攻击性行为、反应迟钝、嗜睡、运动失调。严重者有狂躁、谵妄、视觉障碍、颅神经瘫痪等。血铅水平在 4.826μmol/L 左右时，可出现头痛、呕吐、惊厥、昏迷等铅性脑病的表现，甚至死亡。

消化系统：腹痛、便秘、腹泻、恶心、呕吐等。

血液系统：小细胞低色素性贫血等。

心血管系统：高血压和心律失常。

泌尿系统：早期氨基酸尿、糖尿、高磷尿，在晚期病人可见到氮质血症等肾功能衰竭的表现。

亚临床性铅中毒主要影响儿童的智能行为发育和体格生长（详见第五章）。由于缺乏足以引起家长和儿科医师注意的临床表现，往往容易被忽视，待发现时，铅毒性作用已难逆转。其隐匿

渐进的病理特点使其对儿童健康的危害性更大，因此，是儿童铅中毒研究的重点。

无论是症状性的儿童铅中毒还是无症状的亚临床性铅中毒，其基本病理生理过程均涉及神经系统、血液系统、心血管系统、泌尿系统、免疫系统和内分泌系统等。铅对机体的影响是一个剂量-效应连续的过程，随着血铅水平的上升，受累系统由一个变为多个，受累程度也越趋严重。不同血铅水平对机体的影响见图4-1[1]，但值得指出的是，铅对机体的毒性作用并不是阈值性的，即并不是说血铅达到某一水平，就必定出现某一表现。个体之间对铅毒性作用的易感性有很大的差别，这是对儿童铅中毒临床和研究工作中必需具备的基本观点。

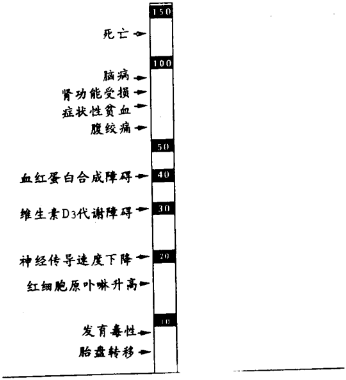


图 4-1　对机体产生毒性作用的最低血铅水平（μg/dl）

注：血铅 μg/dl×0.0483＝血铅 μmol/L

第一节 铅对神经系统的影响

铅是具有神经毒性的重金属元素，神经系统是其毒性作用的主要靶系统。儿童的神经系统正处于快速的发育和完善时期，特别容易受到外来不利因素的影响。已经研究证明，与成人相比，铅对小儿神经系统的影响发生得更早、更快、更严重，危害也更大。

铅的神经毒性作用虽在长时期内已有很多研究，但尚未见到系统性阐述。迄今研究涉及的有以下一些方面，这些方面可以认为是症状性铅中毒的神经系统表现和亚临床性铅中毒时智能行为发育障碍的病理生理机制。

一、铅神经毒性的病理基础

（一）铅神经毒性的作用部位

铅对多个中枢和外周神经系统中的特定神经结构有直接的毒性作用，海马回和大脑皮层是铅毒性作用的主要靶组织[3]。在铅暴露大鼠，这两个部位的铅含量可较未经暴露的对照组高出1000倍以上[4]。对这种现象至今无确切解释，有几种说法可供参考。其一，海马回局部血脑屏障丰富，而血脑屏障有潴留、积聚铅的作用，故局部铅含量较高[5]；其二，许多有关海马回和皮层含铅量的研究在进行组织铅含量测定前，未用血管灌注的方法清除血管中的血液。由于一般来说，血液中的铅水平远高于组织中的铅水平，因此，如此测定所得的组织中的含铅量在一定程度上取决于血铅水平和该组织中血管分布的密度，而并不反映实际的组织含铅量[4]，且海马回和大脑皮层是血管丰富的中枢神经系统结构；其三，铅在脑组织中的分布取决于钙调蛋白等钙结合蛋白的分布，这些蛋白能与铅牢固结合，这种结合可能是铅的神经毒性作用的开始，而海马回和皮层富含钙调蛋白[6]。

（二）铅神经毒性的病理变化

高水平铅暴露下，脑组织可产生细胞水肿、出血、失去细胞内容物、脱髓鞘病变、海马回结构萎缩等病理变化[1]。对低水平铅暴露的病理变化尚无定论。但可以肯定的是，低水平铅暴露并不

引起明显的组织结构改变。Sundstrom 等[7]经过系统研究发现，在血铅水平 1.448μmol/L 以下时，并无脑水肿、轴突脱髓鞘及髓鞘基质蛋白成分改变等病理变化。另一些研究提示[8,9]，当铅暴露发生在神经系统尚未发育完善的幼年期，低水平铅暴露能使突触形成的密度降低，神经元树突分支减少。有研究发现[10]，低水平铅暴露时存在浦肯野氏纤维组织学和电生理学变化的实验依据。

（三）铅神经毒性和血脑屏障

血脑屏障是与铅神经毒性有关的重要神经结构。一方面，血脑屏障是铅神经毒性作用的重要部位之一；另一方面，它也是阻止铅进入中枢神经系统，避免引起神经毒性作用的重要防御结构。目前的研究认为，儿童之所以对铅毒性的易感性特别高，除了铅在体内的代谢特点之外，血脑屏障发育的不健全也是重要原因[11]。

已知许多金属元素如铁、铝、镓、锰等，都是与相应转运蛋白结合，在经过受体介导而通过血脑屏障进入脑组织。Bradbury 等[12]通过^{203}Pb 同位素示踪研究发现，铅是以游离状态或无机化合物等形式透过血脑屏障，也有少量与低分子量有机基团如半胱氨酸等结合而进入的。虽然从总体上来说，血脑屏障并不能对铅产生实质上的屏障作用，但其通透性的个体差异很大。据研究，幼年大鼠血脑屏障具有较高的通透性，年龄越小，对铅的通透性越高。观察发现，16 日龄与 26 日龄大鼠在相同条件下通过血脑屏障的铅量，分别是成年大鼠的 242%和 205%[12]。由此不难推断，在血脑屏障发育更不成熟的胎儿期，铅暴露对中枢神经系统的毒性作用将更为明显。

血脑屏障也是铅神经毒性的作用部位。实验依据是：用放射自显影或直接测定的方法均提示，血脑屏障的是中枢神经系统中铅积聚最多的部位之一[13]。研究还发现，铅对血脑屏障的损害并不是对血管内皮细胞的直接损害，而主要是作用于星形胶质细胞。血管内皮细胞对铅毒性的耐受性较好，而星形胶质细胞对铅毒性作用敏感[11]。星形胶质细胞虽然不是血脑屏障的核心组成部分，但其形态和结构的完整是内皮细胞形成屏障作用的重要决定因

素[15]。血脑屏障功能障碍的严重后果之一是血管内的水分渗透入脑间质，引起脑水肿。据认为，血脑屏障功能障碍在急性、高水平铅暴露引起的铅毒性病理生理过程中起主导作用，是临床上所见的铅性脑病的重要发病机制。而在慢性、低水平铅暴露时，也有一定的病理生理意义，但相对较小[15]。

二、铅神经毒性的化学基础

（一）铅毒性对神经递质的影响

神经冲动在突触间的传递是通过突触前膜释放神经递质来实现的。神经递质的释放过程对铅毒性作用也非常敏感[16]。

1. 对乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）的影响　铅对神经递质代谢影响的研究自 Ach 的研究开始。1957 年 Kostial 等[17]首先观察铅暴露状态下，外周神经系统神经节和神经肌肉接头的 Ach 的释放情况。他们的研究发现，铅抑制突触前膜在刺激作用下的 Ach 释放，而增加无刺激的安静状态下的 Ach 释放。另有一些研究证明，铅也能抑制中枢神经系统中 Ach 的正常释放[18,19]。Shih 和 Hanin[20]报道，通过授乳而铅暴露的大鼠，其大脑皮层、海马回、中脑、纹状体的 Ach 转换率下降 35%～54%。Bielarczyk 等[21]发现，铅暴露至血铅水平约 0.965μmol/L 时，中隔和海马回合成 Ach 必需的胆碱乙酰化酶活力下降 30%～40%。沈晓明等[22]的研究发现，铅中毒小鼠模型脑内游离 Ach 浓度明显下降，下降的程度与小鼠在迷宫和跳台试验中的学习记忆的损害程度成比例，提示 Ach 的代谢障碍可能是铅毒性引起学习记忆损害的基础之一。由于 Ach 已被证明在人类学习记忆过程中关键的作用[23]，故上述推断是有理论基础的。

2. 对 γ-氨基丁酸（gama-aminobutyric acid，GABA）的影响　Minnema 等[24]的研究发现，铅能抑制大脑皮层神经末梢在安静和刺激状态下 GABA 的释放。由于 GABA 是抑制性的神经递质，该递质释放和功能的抑制是否与铅中毒引起的某些神经兴奋性行为有关是值得进一步研究的课题。

3. 对多巴胺的影响　在理论上来说，多巴胺递质系统与条件

强化反射的形成和学习记忆行为也有关系[25]。该递质系统也受到铅毒性作用的影响。铅主要影响突触前膜对多巴胺的释放[26]。但是，多巴胺系统功能的损害是否是铅毒性对神经发育影响的中间环节，目前还不十分清楚[27]。

铅对神经递质的影响有两个特点：第一，铅对神经递质的作用与研究的部位有关。如铅对多巴胺合成和含量的影响在中脑边缘系统表现明显，而在皮层和基底节无此作用；铅暴露大鼠 GABA 功能的障碍在基底节和小脑显得突出；铅对 Ach 的作用在皮层和海马回最显著。第二，铅对许多神经递质的作用具有双时相性。从脑组织中分离得到的神经末梢加入铅处理后，去极化引起的递质释放立即抑制，但在数分钟后，可见到自发性的递质释放过程，这一非生理的过程可能与中枢神经系统的功能紊乱有关[26]。

（二）铅毒性对第二信使代谢的影响

神经递质释放后作用于突触后膜，可通过与特殊受体结合，引起与受体属同一个蛋白分子的通道性结构开放，造成带电离子的跨膜转移，引起突触后细胞发生电变化，完成信息传递。也有一些递质，与特异性膜受体结合后，通过存在于膜结构中的信息传递系统，导致膜内即胞浆中一些被称为第二信使的物质的浓度发生变化，从而引起细胞内相应的生化反应发生相应的变化，实现神经递质对神经元功能的调控。铅能影响这些第二信使的代谢和功能。

1. 环一磷腺苷(cAMP)第二信息传递系统　递质与突触后膜特异性膜受体结合后，受体蛋白构象的改变可激活膜内另一种称为 G-蛋白的物质，使原来结合于后者的二磷酸鸟苷（GDP）转变成三磷酸鸟苷（GTP），G-蛋白和 GTP 的复合物能活化膜的胞浆侧的腺苷酸环化酶的活力，其作用是使胞浆中的 ATP 迅速转化为 cAMP。cAMP 能激活蛋白激酶 A，进而使多种蛋白质，包括一些酶蛋白发生磷酸化反应，从而引起神经元各种功能的改变。cAMP 为磷酸二酯酶分解。生成 cAMP 的腺苷酸环化酶和分解 cAMP 的磷酸二酯酶活力的相互平衡，调整细胞内 cAMP 浓度使

其处于符合生理状态的范围内。已知铅能抑制腺苷酸环化酶的活力[28]和增加磷酸二酯酶的活力[29]，其结果是细胞内 cAMP 下降和蛋白磷酸化过程受阻，从而影响神经元的正常功能。

2. 三磷酸肌醇（IP_3）和二酰甘油（DG）第二信息传递系统 和 cAMP 系统一样，递质和突触后膜受体结合后通过 G-蛋白的作用后生成 GTP。G-蛋白和 GTP 的复合物能激活细胞膜中的另一种酶——磷酯酶 C，后者使膜中二磷酸肌醇分解生成 2 种第二信使物质，IP_3 和 DG。IP_3 使细胞内储存于线粒体和内质网内的钙离子大量释放，钙和 DG 一起激活蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC），从而触发许多种作为底物的蛋白质和酶类磷酸化，诱发细胞的各种功能改变。研究发现，铅能与钙竞争和 PKC 结合位点而使其激活，使神经细胞活动的正常调控发生障碍[30]。铅在高浓度时也能直接抑制 PKC 的活力，但这样高的浓度在活体状态下并无实际意义[31]。

3. 钙离子第二信息传递系统　和 cAMP 和 DG 等一样，细胞内钙离子作为调控细胞功能的第二信使已经得到广泛的承认和研究[32]。近年来的研究发现，铅也能影响钙离子作为第二信使对细胞功能的调控作用。当递质与膜受体结合，使电压依从性钙通道开放，钙离子从细胞外流向细胞内。当细胞内钙离子浓度从 10^{-7} M 上升到 10^{-6}M 时，钙调蛋白上 4 个与钙结合的位点开放，形成钙离子-钙调蛋白结合体，这一过程可活化一些酶，如磷酸二酯酶，后者可水解 cAMP 使其功能终止。铅干扰这一过程中二个环节而影响钙的调控作用。第一，铅能占据电压依从性钙通道，使钙内流障碍；第二，铅能够竞争钙与钙调蛋白的结合位点，使钙不能充分与钙调蛋白结合[30]。

（三）铅毒性对 Na^+-K^+-ATP 酶的影响

Na^+-K^+-ATP 酶是一种镶嵌在细胞膜脂质双分子层中的特殊蛋白质。其本身具有酶的活性，可以分解 ATP 使之释放能量，并利用此能量进行钠和钾的主动转运，以维持细胞内的高钾低钠状态。细胞内高钾是许多代谢反应进行的必需条件，而低钠的状态有助于防止细胞肿胀破裂。Na^+-K^+-ATP 酶对铅毒性作用非常

敏感，据认为其功能失调是铅引起神经毒性的主要机制之一[33]。

研究表明，生后早期的铅暴露能引起与暴露剂量相应的视网膜细胞 Na^+-K^+-ATP 酶活力的下降，这一变化在暴露后能持续相当长一段时间。低水平铅暴露能使其活力下降 11%，中等水平的铅暴露使其活力下降 26%。铅对该酶的半数最大抑制剂量 I_{50} (half-maximal inhibitory dose) 是 5.21×10^{-7}M，此剂量换算成血铅水平相当于 0.531μmol/L[33]。由此可以认为铅对该酶的抑制作用在很低暴露水平即已存在。

三、铅神经毒性的生理基础

(一) 铅毒性对电压依从性钙通道的影响

神经元的活动还受到一些电压依从性离子通道 (voltage-sensitive ion channel, VSIC) 的调节。VSIC 主要有钠通道、钾通道和钙通道三类。钠、钾通道的开放和关闭主要起着调节跨膜电位的作用，从而影响神经元的膜电位和兴奋性。电压依从性钙通道 (voltage-sensitive calcium channel, VSCC)，除了起到调节膜电位的作用外，其主要功用在于调节钙内流而调控细胞内游离钙离子的浓度，由此影响神经元的代谢活动。研究表明，铅对钠、钾通道的作用甚小[34]，仅在血铅水平很高时方有意义，但铅对 VSCC 的作用在毫摩尔级的低水平铅暴露状况下即能发生[35]。

铅通过对 VSCC 的抑制影响神经元的许多正常活动，如神经递质的释放等，因此是铅神经毒性的重要环节。尽管除铅以外，Ca^{2+}、Co^{2+}、Gd^{3+}、La^{3+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}等也对 VSCC 有抑制作用，但铅的抑制作用是最大的[35]。铅主要通过占据 VSCC 而发生对钙转运的抑制作用，这种作用可发生在神经系统的不同部位。铅抑制突触末梢的钙内流，铅也能抑制突触小体对钙离子的摄取（这是去极化所必需的），这些作用的共同后果是正常的神经元电活动和神经传导受到破坏。Evans 等[34]的研究认为，铅对 VSCC 的抑制作用只是部分地能够逆转，许多通道在被铅占据后就永久失活，这可能能够解释为何临床上观察到的铅的神经毒性作用往往是不可逆的。

（二）铅毒性对神经电生理影响的动物模型研究

铅对神经电生理的影响除了上述对单个细胞的研究外，也有在软体动物研究的报道。软体动物饮用 0.5μM 含铅饮用水 6～10 周后，其神经元的电活动受到影响，具体的电生理变化随神经元类型的不同而不同。总的来说，神经元自发性放电率降低[36]。对动物模型的研究还发现，铅影响听觉和视觉诱发电位，对听觉和视觉通路中自外周到中枢的多个环节有抑制作用[37]。Fox 等[38]和 Winheke 等[39]先后在大鼠实验中发现铅暴露者视觉诱发电位的潜伏期延长、振幅下降。Lilienthal 等[40]在猴子身上得到同样的实验结果。在外周神经系统，较高水平的铅暴露降低神经的传导速度[37]。

四、有关铅神经毒性机制的新发现

（一）铅的神经毒性和神经细胞粘附分子

神经细胞粘附分子（neural cell adhesion molecules, NCAM）是一个有 3 个多肽组成的复合体，参与神经系统发育（如突触形成、神经纤维的衍生等）的调控。唾液酸的含量决定 NCAM 对神经细胞发育的调控能力。出生以后，大脑组织中的 NCAM 逐渐由富含唾液酸的胎儿型向唾液酸含量少的成人型转变。研究发现，慢性低水平铅暴露能延缓这一转变过程，使得脑组织中各成分的发育不能同步化，从而导致神经系统的结构异常。据认为，这种变化在血铅在 0.965μmol/L 时即能发生[41]。

（二）铅的神经毒性和 N-甲基-d 天门冬氨酸受体复合物

N-甲基-d 天门冬氨酸（N-methyl-d-aspartate，NMDA）受体复合物是中枢神经系统中存在的一种兴奋性氨基酸受体，已被证明与神经细胞的发育和认知能力的发展有关[42]。最近的研究发现，在很低的暴露水平下，铅即能对这一系统产生影响[23,43]。

（三）铅的神经毒性和自身免疫功能紊乱

研究发现，某些重金属的神经毒性作用与一些中枢神经系统自身免疫性疾病（如多发性硬化、Alzheimer's 病等）的发病有关。在这些疾病的某一阶段，会出现抗自身神经系统中某些蛋白的抗

体。由于铅既能影响神经系统，也能影响免疫系统，有人提出抗神经蛋白自身抗体的形成可能与铅神经毒性有关的假设。初步的研究表明，铅暴露的某一时期，小鼠体内确实能产生抗自身髓鞘基质蛋白（myelin basic protein，MBP）抗体和神经胶质纤维酸蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）抗体，这些自身抗体是否与神经毒性有关，尚待进一步研究[44]。

第二节　铅对血液系统的影响

血液系统是铅毒性作用的重要靶系统，是铅中毒临床和研究中认识最早、研究最多的系统之一。铅和贫血的关系早在 1831 年由 Laennec 等提出[45]。19 世纪 90 年代，Garrod[46]和 Stockvis[47]发现当铅中毒引起贫血时，尿卟啉分泌明显增加，估计铅可能通过干扰卟啉代谢而致贫血。1899 年，Behrend 在铅中毒病人血液中发现点彩红细胞。Garrod 于 1900 年提出，尿卟啉增多是由于血红蛋白破碎引起的。这一观点直到本世纪 30 年代 Watson 和 Rimington 的研究发现铅中毒时存在血红蛋白合成障碍时才得以纠正[48]。1932 年，Hijmans v. d. Bergh 等[48]发现铅中毒时血液中游离原卟啉上升。1957 年 Gajods 提议常规检测红细胞游离原卟啉（erythrocyte protoporphyrin，EP）作为发现潜在铅中毒的方法[49]。至 1965 年，α-氨基-γ-酮戊酸脱氢酶（aminolevulinic acid dehydratase，ALAD）被 Bonsignore 等[50]用来作为诊断铅中毒的示标。1985 年 EP 作为筛查儿童铅中毒的方法被采纳[51]。

一、铅对血红素合成的影响

血红素合成过程见图 4-2。在这个过程中，σ-氨基-γ-酮戊酸（aminolevulinic acid，ALA）合成酶是限速酶和主要调节酶。当血红素浓度升高时，此酶可受到抑制，使血红素的生化合成量下降。

铅对血红素合成的影响主要发生在两个环节：抑制 ALAD 和铁络合酶。

铅对 ALAD 的影响是铅影响血红素合成的关键因素。许多研究提示，血铅水平与 ALAD 活性呈密切的负相关[52~54]。血铅水平

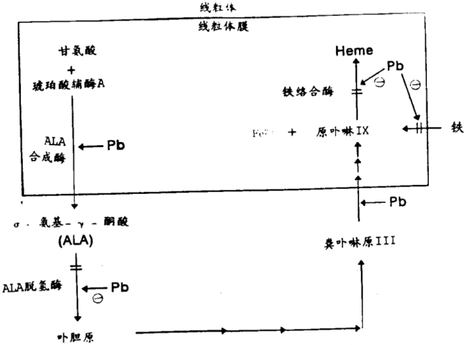


图 4-2 铅对血红素生化合成过程的影响

越高，ALAD 的测定方法越精确，两者之间的相关性越好。该酶的活力尚受到酒精[55]、锌[56]和一氧化碳[57]的干扰，但铅仍是最强有力的影响因素。由于铅和 ALAD 之间的肯定关系和 ALAD 测定方法的标准化，ALAD 的活力常被用作为反映铅中毒或铅暴露的重要实验室示标。铅与 ALAD 的关系在血铅水平不高时也存在，因而，ALAD 反映铅暴露的状况不但是准确的，而且是灵敏的。

铅对铁络合酶的抑制使得原卟啉Ⅸ与铁络合成血红素的过程受阻。在体外，铅对铁络合酶的抑制作用发生在铅浓度 10^{-4}M－10^{-3}M 时，故此认为该酶反映铅毒性的敏感度不如 ALAD。

血红素合成过程中的其他酶也受到铅的直接或间接的影响。如，铅可能抑制尿原卟啉原脱羧酶，使尿原卟啉原Ⅲ转变成粪原卟啉原Ⅲ的过程受阻[58]。粪原卟啉原氧化脱羧酶的活力也受到铅的直接抑制[59]。铅对血红素合成过程中另一限速酶 ALA 合成酶的作用却相反。铅能增加该酶的活性，据认为这是由于铅阻断了血红素合成，而血红素合成下降反过来间接刺激 ALA 合成酶活

力增加[59]。

二、铅对血红素合成影响的后果

从图 4－2 中可以看出，铅对血红素合成的直接后果是多方面的，除了血红蛋白下降造成贫血外，还造成体内 ALA 和原卟啉的堆积。

（一）贫血

血红素和珠蛋白结合形成血红蛋白。铅中毒时由于血红素合成受阻，使血红蛋白水平下降引起贫血。铅中毒与贫血的因果关系十分肯定，尽管有个别以成人为研究对象的研究未能证实血铅水平和血红蛋白水平间的负相关关系，但研究者认为这是血红蛋白对血铅增高的反应不够特异、不够灵敏的缘故[60]。在儿科的一些研究发现，随着血铅水平的上升，血红蛋白逐渐下降[61]。一般认为，当血铅水平上升到 1.207～1.448μmol/L 时，血红蛋白下降到贫血的水平，血铅水平为 1.930～2.172μmol/L 可能开始出现贫血的症状[62]。但在成人血铅水平约要在 1.930～3.378μmol/L 间方才出现贫血。

铅中毒引起的贫血主要因为血红蛋白合成不足，因此贫血是小细胞低色素性的。除血红蛋白合成障碍外，下列因素也参与贫血发生的病理生理机制。

1. 铅影响珠蛋白的合成　研究发现，铅可明显抑制珠蛋白合成[63]，特别是 α 珠蛋白链的合成，使 α 珠蛋白链和 β 珠蛋白链的合成不同步[64]。铅的这种作用可能在较低血铅水平时已存在。

2. 铅促进红细胞溶血、破坏　这使得红细胞的平均寿命缩短。研究发现，血铅水平和红细胞寿命间有良好的负相关关系，相关系数达 0.6。铅毒性所致的溶血能被抗氧化物阻断，提示铅的这种作用可能和红细胞膜的过氧化作用有关[65]。铅毒性致红细胞寿命缩短还与红细胞膜 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶活力抑制有关。该酶功能失调时，红细胞内的钠大量潴留，易使红细胞水肿破裂，机械脆性增加，易于溶血、破裂[66]。

3. 铁缺乏　体内铁营养状况和血铅水平存在明显的负相关

关系[22]。至今为止的研究尚不足以证明缺铁是血铅过高的原因抑或是结果。如果是结果的话，此也可能是引起贫血的机制之一。

（二）神经毒性作用

由于铅对ALAD的抑制，ALA在体内大量堆积，其可对神经系统产生直接的毒性作用，并可能由于其结构与GABA相似，而干扰中枢神经系统递质的正常作用[59]。

（三）EP升高

铅对铁络合酶的抑制使大量EP堆积于红细胞内，铅毒性大，酶活力抑制越多，EP水平也越高。因此，测定EP或锌卟啉用以反映铅毒性状况已得到肯定，由于其测定方法快速、简便、廉价，曾被作为儿童铅中毒筛查的首选示标。但由于红细胞的自然寿命为120天左右，因此EP的状况一般只能反映近期的铅暴露状况。此外，由于EP受到缺铁因素的干扰(在缺铁状态时明显升高)，使得在缺铁性贫血发病率甚高的发展中国家和地区，利用EP筛查儿童铅中毒的可能性变得复杂。同时，近年认为EP对血铅水平在0.483～1.207μmol/L时对铅毒性的反应不够灵敏，其在儿童铅中毒筛查中的作用受到质疑，但其在临床铅中毒诊断方面的应用价值仍然得到重视[67]。

三、铅引起的血液系统其他改变

（一）出现点彩红细胞

铅中毒动物模型和临床铅中毒病例外周血液检查中，可见到点彩红细胞，这是由核糖体、线粒体碎片在红细胞内堆积而成。在嘧啶-5-核苷酸酶缺乏的铅中毒病人，点彩细胞尤为易见[68]。但值得指出的是，点彩红细胞并不出现在所有的铅中毒病例，也并非只在铅中毒时才出现点彩红细胞，它在溶血性贫血、白血病、酒精中毒时也能出现，所以点彩红细胞对铅中毒的诊断意义很有限。

（二）葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）活力下降

铅能抑制G-6-PD，使其活性下降。另一方面，G-6-PD活力低下的病人对铅毒性的易感性也增高[69]。目前对此尚无具体、深入的研究报道。

（三）谷胱苷肽的代谢异常

正常红细胞中谷胱苷肽水平 0.4～0.5mol/molHb，之所以能在红细胞内维持较高浓度的谷胱苷肽主要是谷胱苷肽合成酶的作用。许多研究提示，铅中毒时组织和血液中还原性谷胱苷肽含量上升[70]，这与 Howard 等发现的铅中毒时谷胱苷肽还原酶活力增加相吻合[69]。据研究，血铅和还原性谷胱苷肽呈良好的剂量-效应关系，相关系数在 0.59，这种作用在血铅水平 1.448μmol/L 以上时存在[71]。

铅除了对红细胞产生上述毒性作用外，还对白细胞功能（特别是巨噬细胞功能）产生影响，详见第四章第五节。

第三节　铅对泌尿系统的影响

早在约 100 年前，法国医生 Charcoth 和 Gombault 即已经发现铅对肾脏的毒性作用。当时发现，铅毒性作用主要累及肾小管上皮细胞，在毒性的晚期则使肾整体萎缩变硬，遂将其命名为铅毒性引起的肾上皮硬化症 (epithelial cirrhosis)[72]。1911 年出版的有关铅中毒的一书中，Oliver 指出，铅在参与血液循环的过程中，会对肝和肾脏产生病理损害，间质性肾炎和固缩肾是慢性铅中毒时肾脏的主要病理变化[73]。

肾脏不但是铅毒性的重要靶器官，还是参与铅代谢的重要器官。近几十年来，对铅的肾脏毒性和铅代谢的研究已经有了长足的进展。现已明确，铅对肾脏的毒性作用是一个隐匿而渐进的病理过程。这一过程发展到一定阶段就不再可逆。虽然对早期可逆性肾毒性的病理生理已有一定认识，但目前临床上沿用的肾功能检查方法，无一能对可逆阶段的肾毒性作用提出早期诊断[74]。而这正是临床医生关心的热点，也是今后研究工作的方向。

一、肾对铅的排泄作用

机体中的铅通过肾脏和消化道排出体外。肾脏通过两条途径实施对铅的排泄：肾小球滤过和肾小管分泌。两条通道在铅排泄过程中所起作用的相对重要性尚不清楚，可能与铅暴露水平、年

龄、肾脏疾病和其他竞争性阳离子存在与否有关。当大气铅是主要暴露源、血铅水平并不太高时，肾小球滤过排泄可能是铅代谢的主要形式。但因为测定血浆铅（可滤过铅）甚为困难，使得铅在肾脏的清除率不能正确评定。Campbell 等[75]假设 5％的血铅为可滤过铅，测定 40 例成人的血铅清除率平均为 2.08ml/min（1.44～7.92ml/min）。研究还发现，铅在肾脏的清除率与肾功能无明显关系，但与血铅水平有明显负相关。Vostal 等[76]的研究发现，铅在肾小管的分泌通过管周毛细血管将铅从血液池中排入肾小管腔。这一过程是一个被动扩散的过程。肾小管泌铅的量取决与血液池-肾小管管腔中铅的浓度梯度和肾小球滤过铅的多少。浓度梯度越大，肾小球滤过铅越少，肾小管泌铅越多。用犬进行的动物试验表明，动物处于代谢性酸中毒时，肾小管泌铅/肾小球滤铅之比下降；当处于代谢性碱中毒时，肾小管泌铅/肾小球滤铅之比升高[77]。

二、铅对肾脏的毒性作用

铅对肾脏的毒性作用分为急性和慢性两个时期。

（一）急性毒性作用

在铅毒性作用的急性期，肾脏功能和形态的改变局限于近曲小管，表现为需耗能的肾小管转运功能障碍，因此而出现氨基酸尿、糖尿等。功能障碍是由于线粒体呼吸和磷酸化过程受阻所致。在急性期，无论是功能或形态改变，均可在驱铅治疗后得到逆转[78]。

1. 形态学改变

（1）核内包涵体形成：肾小管上皮细胞核内包涵体形成是铅中毒的主要病理学特征之一。包涵体形成常发生于近曲小管的上皮细胞，在低倍镜下呈大小不等的致密、圆形、嗜曙红的颗粒。用 Ziehl-Neelsen's 染色技术，可与病毒包涵体区别开来。在电镜下，包涵体有致密的核心和原纤维外层组成[73]。

核内包涵体形成是机体对血铅升高的一种病理反应。这种反应发生于肾脏和肝脏，也见于骨组织的破骨细胞、脑组织的星胚

氏细胞（Schwann's cell）和星形胶质细胞。包涵体的成分是铅-蛋白质复合体。沉积于肾脏的铅多数存在于核内包涵体内。因此，当体内铅负荷增高时，细胞核内的铅含量明显增高，而线粒体内的铅往往增高不多[79]。与铅结合的蛋白质是一种非组蛋白性酸性蛋白，富含谷氨酸、天门冬氨酸和甘氨酸。包涵体内蛋白质的来源尚不完全清楚，Shelton 等[80]的研究发现，这是一种仅出现在核内包涵体内的蛋白质，分子量约 32 000，等电点约 6.3。这种蛋白质在不遭受铅暴露的肾脏和肝脏内并不存在。体内和体外实验均证明，一旦该蛋白质合成途径被阻断，包涵体即不能形成[81]。

核内包涵体形成的机制和过程尚不完全清楚。一般认为，当机体处于高铅负荷状态时，血液池中的铅可通过肾小管周围毛细血管向肾小管管腔转运，在这一过程中，部分铅可进入细胞浆内，与特异性蛋白质结合，然后通过折膜凹陷而进入细胞核。将铅直接加入肾小管上皮细胞的培养基中，4 小时后在细胞浆中出现包涵体，24 小时后在细胞核中出现包涵体[73]。这一实验证实了上述关于核包涵体形成过程的推测。

（2）线粒体的变化：线粒体是铅毒性作用在细胞内的重要靶细胞器。在铅对肾脏细胞功能的损害中起着重要作用[82]。铅中毒病人近端肾小管上皮细胞线粒体表现为形态和功能的异常。对铅中毒病人的尸检时，肾脏病理检查发现线粒体肿胀、嵴变形。在动物模型的研究中，也发现类似变化。从铅中毒大鼠肾脏中分离得到的线粒体，有呼吸和磷酸化功能的障碍[73]。由于肾小管细胞线粒体功能受损，造成其细胞功能受损，从而导致肾小管物质排泄和重吸收功能的受损。因此，这是临床上出现氨基酸尿、糖尿和高尿磷的细胞学基础。

（3）其他细胞器的变化：铅中毒时还可对其他一些细胞器产生一些影响，只是其病理形态和功能的改变不如线粒体明显。

溶酶体是汞毒性作用的主要靶细胞器，但在急性铅中毒时，可肿胀增大至 8～10μm，其中可有较多铅沉积，从而在细胞浆中形成形态不规则的含铅凝聚物[83]。

铅毒性还使位于近曲小管细胞外表面刷状缘的 γ-谷氨酸转

氨酶的活力降低[84]。由于该酶是肾脏特有的酶，可能作为铅对肾小管毒性作用早期敏感示标，但至今尚无深入的人体研究支持。

2. 功能的改变　如前所述，由于肾小管物质转运功能的受损，可出现肾小管对一些物质的重吸收障碍，出现氨基酸尿、糖尿等。除此之外，铅中毒引起肾毒性的早期，还可能引起以下一些功能障碍。

（1）维生素 D_3 合成障碍：食物中或经紫外线照射衍生的维生素 D_3 在肝脏羟化为 25-羟维生素 D_3 后，需继续在肾脏羟化，成为 1，25-二羟维生素 D_3 后方能发挥其生理作用。肾脏功能受铅毒性作用危害时，肾脏的对 25-羟维生素 D_3 的羟化作用障碍。以往认为，这项肾脏功能的损害要到血铅水平超过 2.896μmol/L 时方才出现[85]。以后的研究证明，在血铅水平达 1.448μmol/L 左右时，1，25-二羟维生素 D_3 生成即受到抑制。这一功能在驱铅治疗后即能恢复，并使血液中 1，25-二羟维生素 D_3 水平很快回复正常[86]。

（2）肾性高血压：铅中毒时能引起血压增高，其病理生理机制多种多样（详见第四章第四节）。其中，铅中毒时肾素代谢异常是其主要机制之一。Sandstead 等[87]对 9 名从事铅作业劳动、血铅和尿铅均升高的亚临床性铅中毒患者的研究表明，其血浆肾素、醛固酮水平较正常为高，但给予速尿和 5 天低钠饮食后不再继续升高，作者认为铅中毒是导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统调控作用失调的原因。Mouw 等[88]给犬静脉注射醋酸铅，1 小时后发现血浆肾素活力下降，但在 2.5～4 小时后，血浆肾素活力明显上升。Goldman 等[89]研究发现，在静脉注射醋酸铅后，血浆中血管紧张素 Ⅱ 水平并不升高。笔者认为，这提示血浆肾素活力增高是由于肝脏不能代谢血浆中肾素所致。

（二）慢性毒性作用

在急性铅暴露基础上，持续暴露于铅污染环境，可对肾脏功能产生慢性损害。铅对肾脏的慢性毒性作用有与急性期不同的形态和功能方面的特点，两者的区别见表 4-1。急性毒性向慢性毒性的发展是一个缓慢、渐进的过程，目前尚无单一示标能区别铅对

肾脏的毒性作用是处于急性期还是慢性期。

表 4-1 急性与慢性铅性肾毒性作用的区别

	急 性	慢 性
病变部位	主要病变在近曲小管，晚期可累及肾小球	肾小管和肾小球
形态特征	1. 核内包涵体形成 2. 线粒体、溶酶体肿胀	进行性间质纤维化，伴小管膨胀，小管上皮细胞萎缩或/和增生，核内包涵体稀疏或缺如
功能改变	氨基酸尿、糖尿、高尿磷，小便排钠和尿酸下降	肾小球滤过率降低、氮质血症。在急性期向慢性期过渡时，肾小管功能障碍。至后期，随着肾小球功能的丧失，肾小管功能异常显得不突出。
可逆性	可逆	不可逆

慢性期铅对肾脏的毒性作用可能常伴有痛风[90]，也有人认为痛风仅仅是慢性铅中毒性肾病的并发症。Emmerson 认为，约 50% 的慢性铅中毒性肾病患者同时有痛风[91]。

无论是动物实验还是肾病理活检研究均发现，慢性铅性肾病时近曲小管上皮细胞增生、巨细胞变，继续发展容易恶变成为肾腺癌。以大鼠为对象的动物实验发现慢性铅性肾病与肾脏恶性肿瘤间的密切关系[92]，在临床研究中也有类似结果报道[93,94]。但是，慢性铅性肾病演化成恶性肿瘤的模型未能在犬和兔上得到复制[78]。

第四节 铅对心血管系统的影响

有关铅对心血管系统影响的研究涉及尚不很多。有文献报道机体铅负荷与心血管疾病的发病有关。铅对心脏本身的毒性作用尚难定论，但有研究发现因铅中毒死亡的小儿尸检发现有心肌变性。动物实验表明，给铅大鼠的心肌呈弥漫性退行性变、收缩力下降、蛋白磷酸化和高能磷酸化过程受损[95]。最近研究发现，铅

负荷增高能引起心电图P-R间期延长，两者存在一定的剂量-效应关系。血铅水平在1.448μmol/L以上者，心电图P-R间期延长的发生率明显高于血铅水平在0.965μmol/L以下者[96]。

铅与高血压关系的研究是该领域中研究的重点。鉴于高血压对人类健康的危害性，铅毒性作用在高血压发病过程中的作用也日益受人重视。目前的研究证明，不但高水平铅暴露与高血压有关，低水平的铅暴露也能导致血压的轻度升高。

一、铅与高血压关系的动物实验研究

在动物模型的研究方面，80年代初的研究发现，大鼠在血铅水平达1.930μmol/L时，其收缩压显著高于血铅较低的对照组[97]，对肾上腺素能刺激的缩血管效应增强[98]。Revis等[99]报道，实验鸽子经铅暴露后血压升高，补钙后降低，疑及铅的升血压作用与钙代谢有关。80年代后期，Boscolo等[100]研究4组不同血铅水平的小鼠，每组10只，平均血铅水平分别为0.188μmol/L、0.357μmol/L、0.555μmol/L和0.806μmol/L，结果发现随着血铅水平增加，收缩压不断上升，血铅值和血压间呈现一明显的剂量—效应关系。90年代仍有研究证实上述研究结果[101~103]，但也有研究得出阴性结果[104]。

在离体的体外研究方面，Webb等[105]发现铅暴露大鼠血管平滑肌细胞对α-肾上腺素能刺激的收缩反应增强，此和前已述及动物模型的研究结果相符。此外，平滑肌细胞在收缩后达到50%最大松弛状态所需的时间也延长。在离体动脉段灌注实验中发现，铅能增强去甲肾上腺素的缩血管反应[106]。Piccinini[107]用不同铅浓度的灌注液灌注离体肠动脉，发现动脉平滑肌收缩程度与灌注液铅浓度成正比。

二、铅暴露引起高血压的临床和流行病学

许多临床流行病学研究探讨了铅与高血压的关系，根据研究对象的不同，有的研究以职业性铅暴露工人为对象，有的是针对总体人群的研究。多数研究是回顾性的，近年来也有前瞻性研究

报道。虽然目前的研究中仅有少数涉及婴幼儿的报道，但所有这些研究对说明铅对心血管系统的危害仍有意义。

Khera 等[108]比较研究了 38 例心血管疾病病人和 48 例非心血管疾病病人，发现前者的血铅和 24 小时尿铅明显高于后者。Kirkby 等[109]比较 56 名冶炼厂的铅作业工人，并根据年龄、性别、体重、身高、SES，烟酒嗜好等配对设立对照组，两组血铅水平分别为 2.461μmol/L 和 0.531μmol/L；铅作业工人的心电图异常为 20%，对照组为 6%；前组收缩压均值较后组高 0.667kPa。Moreau 等[110]和 Orssaud 等[111]在法国研究了 431 名职业性铅暴露工人。在控制了年龄、烟酒嗜好和体重因素后，发现血铅值与收缩压和舒张压间均具有统计学意义的正相关。Kromhout 等[112]在荷兰对 152 名血铅均值在 0.869μmol/L 的老年人的研究也发现，血铅与血压之间存在统计学意义的正相关。Pocock 等[113]在英国研究 7371 名血铅均值水平在 0.724μmol/L 以上的成年男子，发现血铅与收缩压、舒张压间均存在着有意义的相关。在澳大利亚，Elwood 等[114]也发现了血铅和血压之间的正相关关系，但未达到有统计学意义的水平。美国旧金山的研究[115]发现血铅与舒张压的关系在掺杂因素控制后依然存在。美国波士顿的研究[116]发现，脐带血铅水平不但与妊娠期高血压有关，也与分娩时血压呈正相关。即使是血铅水平在 0～0.483μmol/L 间，这种关系也存在。Pirkle 等[117]根据 NHANES Ⅱ 时对 9900 例的调查资料，用多元回归的统计方法进行分析，结果发现，血铅值和收缩压及舒张压之间均存在微弱的、但有统计学意义的相关，相关性在血铅水平仅 0.483μmol/L 时已经存在，即使在控制了年龄、血红蛋白、烟酒嗜好和其他变量后，仍有统计学意义。

然而，Grandjean 等[118]的研究提示，在单因素分析时，血铅与血压的关系确实存在，但在考虑了掺杂因素的作用后，统计学意义不复存在。

Schwartz 等[98]用统计学的方法，综合了所有上述流行病学研究结果，推算出血铅水平自 0.483μmol/L 下降到 0.241μmol/L，能使男性成人的舒张压下降 0.133kPa，女性舒张压下降 0.080kPa；

对收缩压的作用略大于对舒张压的作用。

目前有2项关于儿童的研究报道。Selbst等[119]在美国费城研究149名1～10岁血铅水平在0.338～3.378μmol/L的儿童，发现血铅水平与舒张压间存在正相关，但未达到统计学意义。而血铅水平与收缩压则呈有统计学意义的负相关。Hu等[120]对50年以前曾被诊断为儿童铅中毒的病人进行随访研究，以研究对象的年龄、性别和居住地区配对设立对照组，发现以前曾患儿童铅中毒的人群在50年后，发展为高血压的危险性比对照组高出7倍，提示儿童铅负荷过高对高血压的发生有远期影响。

三、铅暴露引起高血压的机制

关于铅暴露引起高血压的机制，研究涉及的有以下几个方面。

（一）细胞内外钙平衡的破坏

细胞内外适当的钙分布是平滑肌收缩和舒张的重要物质基础。许多实验证明，铅能导致细胞内钙离子的过量积聚[121,122]。钙离子是平滑肌收缩的细胞信使之一。增加细胞内钙离子能使血管平滑肌的紧张性和张力增加[107]，容易引起高血压。

（二）细胞内外钠转运机制的障碍

Na^{+}-K^{+}-ATP酶含有一个巯基，铅能与之结合，抑制该酶活力，使细胞内钠不能转运而致钠潴留[123]，钠潴留是高血压形成的重要病理生理基础之一。

（三）交感神经兴奋性增加

铅毒性能增加交感神经的兴奋性，其重要的实验依据是铅中毒儿童尿儿茶酚胺的分泌增加[124]。交感神经的兴奋使缩血管反应增强。

（四）肾素-血管紧张素Ⅱ-醛固酮系统活力增强

如第四章第三节中述及，铅毒性作用使肾脏分泌肾素增加，肾素-血管紧张素Ⅱ-醛固酮系统活力增强，使缩血管反应增强、水钠潴留。

（五）内皮因子的作用

最近，Khalil-Manesh等[125]的研究发现，铅毒性作用通过增加

缩血管体液物质内皮素-3（Endothelins 3）和减低舒血管体液物质内皮细胞源性舒张因子（endothelium-derived relaxing factor，E-DRF）的作用，导致高血压。

第五节　铅对免疫功能的影响

许多微量元素是维持机体生理功能，包括免疫机能必需的，但也有一些元素具有免疫毒性作用，其中的一些仅在大剂量时抑制免疫机能，如锌、铜、钴，另一些则在小剂量时即危及免疫，如铅、汞[126]。最近研究表明，10mg/L 的铅虽不足以引起一般健康危害，但已能损害免疫功能[127]。

一、铅对宿主抵抗力的影响

铅能使宿主对内毒素的易感性增高，抵抗力下降。给鸡静脉注射 28mg/L 的醋酸铅，可使鸡对内毒素的易感性增加 1000 倍。单剂静脉注射 5mg 醋酸铅使大鼠对埃希氏大肠杆菌内毒素的易感性增加 10 万倍。同时注射伤寒沙门氏杆菌内毒素和醋酸铅的小鼠死亡率远高于仅注射内毒素的小鼠[128]。

铅也能削弱机体对病原（如细菌、病毒等）的抵抗力。每日腹腔注射硝酸铅 100～250μg1 个月后，接种半数致死量（LD_{50}）的伤寒沙门杆菌的大鼠，其死亡率明显高于接种同量细菌但未经铅暴露的大鼠的死亡率。在整个为期 30 天的铅暴露过程中，铅暴露大鼠未有任何铅中毒的表现，说明暴露水平并不太高[129]。Cook 等[130]以大肠杆菌作为致病原，也得到同样的结论。铅也能使机体对病毒的易感性增高。Gainer[131]将 CD-1 小鼠通过饮水暴露于 0.01M 和 0.05M 的铅溶液中，14 天后接种脑炎病毒，发现其死亡率明显高于仅给病毒接种而未经铅暴露小鼠的死亡率，且铅暴露量和死亡率呈明确的剂量-效应关系。Exon 等[132]进行的另一研究通过饮水将小鼠暴露与 13、130、1300、2600mg/L 铅溶液中，10 周后，小鼠接种 LD_{50}的脑炎病毒，结果表明在铅暴露组有 85％的小鼠死亡，未经铅暴露的小鼠则只有 50％死亡。

二、铅对体液免疫的影响

Koller[133]在 70 年代初发现，铅暴露家兔经狂犬病病毒刺激后，产生的抗体滴度较未经铅暴露的对照组低 9 倍。以后的实验表明，大鼠口服 10mg/L 醋酸铅 10 天后，用牛血清蛋白进行刺激后产生的抗体滴度降低[134]。但也有研究得出阴性结果，认为铅暴露并不影响抗原刺激时产生的抗体滴度[135,136]。据认为，实验结果的不同与动物种系、铅暴露剂量、铅暴露途径、铅暴露时间和抗原种类有关[127]。

铅降低抗体滴度的原因有以下一些方面：

1. 抗体合成减少　经口服暴露于 13、137 和 1375mg/L 铅 8 周后的大鼠，其产生 IgM 抗体的脾淋巴细胞数量均不同程度降低，降低程度与暴露剂量呈良好剂量-效应关系[137]。Luster 等[138]的另一研究通过将孕大鼠暴露与 25～50mg/L 醋酸铅，幼鼠在离乳后暴露同样剂量的铅一段时间后，发现脾淋巴细胞数量明显下降。

2. 免疫细胞记忆功能丧失　机体初次接触某一特定抗原，发生初发性免疫反应，产生 IgG，继而 IgM。在数周、数月或数年后再接触同一抗原，产生续发性免疫反应，此时产生的抗体（以 IgG 为主）维持的滴度较高，对抗原的亲和力也较强。抗原特异性免疫记忆细胞的存在是产生续发性免疫反应的基础。但研究发现，每日暴露于 1300mg/L 铅的小鼠在 10 周后，免疫细胞的记忆能力明显减弱，甚至消失，因而导致严重的体液免疫损伤[128]。

3. B 淋巴细胞表面受体减少　所有 B 细胞均具有抗原特异的表面免疫球蛋白（SIg）。此作为一种特异性表面受体，只能识别抗原上面单个抗原决定簇，并与之相互作用，在适当条件下，抗原与此种受体的相互作用可使 B 细胞活化，从而导致增生、分化成产生抗体的浆细胞。B 淋巴细胞表面另有补体受体，此在 B 细胞对抗原的免疫应答中起重要作用。研究发现，铅暴露小鼠脾淋巴细胞表面的抗原和补体结合位点明显减少，此可能也与铅暴露引起抗体分泌减少有关[139]。

三、铅对细胞免疫的影响

铅能够影响与细胞免疫有关的几个方面。

1. 迟发型超敏反应　迟发型超敏反应是机体对部分细菌和大部分真菌的主要抵抗形式。研究发现，铅抑制小鼠或大鼠迟发型超敏反应，使机体对某些慢性感染的易感性增高[140]。

2. 淋巴细胞转化　铅暴露大鼠淋巴细胞对刀豆蛋白 A 和植物血凝素的促转化作用反应降低[141]。

3. 淋巴因子　无论是体内或体外研究均发现，铅暴露并不影响干扰素的产生[131]。但最近的研究发现，淋巴细胞暴露于 10mg/L 的铅能明显降低 IL-2 活力，使其对辅助性 T 细胞、抑制性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞的免疫调控能力都大大下降。据认为，此可能是铅的免疫毒性作用的重要机制之一[126]。

四、铅对巨噬细胞功能的影响

1972 年，Trejo 等[142]首先发现，静脉注射铅能降低肝脏枯否(Kupffer)细胞的吞噬能力，同时机体对血管内脂质和胶体碳的清除能力受损。据认为，后者也是由于肝脏巨噬细胞吞噬能力下降的结果。以后，Kerkvliet 等[143]发现，铅暴露 10 周后能使小鼠腹腔巨噬细胞数量和吞噬能力均明显下降。铅还能抑制游走抑制因子（MIF）的产生，并使 MIF 对巨噬细胞游走能力的抑制作用下降[144]。在大鼠肺泡巨噬细胞的培养基中加入一定量的铅能影响巨噬细胞的氧化代谢作用[128]。Kowolenko 等[145]1988 年研究认为，铅主要是抑制巨噬细胞提呈抗原的能力，而并不影响其吞噬作用和产生 IL-1 的作用。

五、铅与肿瘤

铅的致癌和致突变的作用在近几十年才有研究。动物实验表明，大鼠处于铅暴露环境 18 个月后，81％将发生肿瘤[128]。铅的致癌作用的实验依据还有：铅增强 Rauscher 白血病病毒对小鼠的致癌作用[116]；给仓鼠气管内灌注氧化铅和苯并芘，促使发生肺癌和

肺肉瘤，但两者单一应用时均无致癌作用[147]；醋酸铅促进N－乙酰胺的致肾肉瘤的作用，使潜伏期缩短，动物的带瘤率从70%增到100%，且增加每一动物带瘤的数量[148]；铅促进 Moloney 肉瘤病毒所致肿瘤的生长[143]。据认为，由于铅能抑制机体几乎所有的免疫机制，此可能是致癌和致畸变作用的免疫学基础。

六、铅对免疫机能影响的人体研究

尽管动物实验提示铅具有明确的免疫毒性作用，但至今为止涉及人体的研究尚不多，且结果也各异。

Reigart 等[149]研究 12 名 EP 增高、血铅水平超过 1.930μmol/L 的学龄儿童，并以 7 名铅负荷并不增高的同龄儿童作为对照，结果发现，两组儿童补体水平、免疫球蛋白水平和对破伤风内毒素的免疫记忆功能均无差别。但另一研究发现，铅负荷增高儿童感染志贺菌后腹泻的病程较对照组儿童延长[150]。血铅在 1.013～4.102μmol/L 的铅作业工人每年流感病毒感染的机会也较普通人群为高，同一研究还发现，在呼吸道和消化道局部免疫中起重要作用的分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)，在血铅水平超过 2.510μmol/L 时的分泌受到抑制[151]。但所有这些结果均有待于进一步流行病学研究的支持。

第六节　铅对内分泌系统的影响

机体铅负荷的增高还可对某些激素的代谢产生影响，这些作用可能是铅引起儿童体格生长落后和高血压等的基础。

一、铅对 1，25-二羟维生素 D_3代谢的影响

1980 年，Rosen 等[152]发现，在血铅水平 0.579～5.791μmol/L 之间，血铅水平和血清维生素 D_3的活性形式，1，25-二羟维生素 D_3的水平呈明显的负相关。血铅水平在 1.448μmol/L 以上和 1.448μmol/L 以下两组血铅和 1，25-二羟维生素 D_3回归曲线的斜率相仿，证明铅对该激素代谢的影响可能在血铅水平在 1.448μmol/L 以上或至少在 1.448μmol/L 这一水平上已经存在。

血铅过高引起的1，25-二羟维生素D_3水平下降和代谢性骨病、尿毒症和甲状旁腺功能低下的情况相似[153]。铅中毒儿童的1，25-二羟维生素D_3水平在驱铅治疗后即能恢复，在25-羟维生素D_3则在驱铅治疗前后没有变化。这提示，铅可能是通过肾脏线粒体细胞色素P-450、1-羟化酶而发挥毒性作用的[152]。动物实验研究也证实了类似的发现，口服铅暴露的大鼠，血浆中1，25-二羟维生素D_3浓度降低[154]。给鸡进行口服铅暴露，发现肾脏合成1，25-二羟维生素D_3障碍，血清中激素浓度降低，其下降的程度和铅暴露的程度密切相关[155]。

迄今了解的1，25-二羟维生素D_3功能见表4-2。因此，铅毒性作用引起的活性维生素D_3的代谢障碍，可以继发引起机体广泛的功能障碍[156]。

表4-2 维生素D_3的功能

靶组织	靶细胞	功　能
骨	成骨细胞	调节胞浆钙离子浓度，骨组织的重建
胃肠道	肠上皮细胞	矿物质吸收
乳腺	腺细胞	钙摄取
甲状旁腺	甲状旁腺细胞	磷酯代谢
脑垂体	垂体细胞	调节胞浆钙离子浓度，泌乳素合成
心脏	心肌细胞	钙摄取
皮肤	成纤维细胞、上皮细胞	CGMO产生
肾脏	肾小管上皮细胞	磷的重吸收
骨骼肌	肌母细胞	钙摄取
胰腺	β-细胞	胰岛素分泌
多种组织	巨噬细胞	吞噬作用

续表

靶组织	靶细胞	功　　能
多种组织	淋巴细胞 HL-60 骨髓白血病细胞 ROS 骨肉瘤细胞 单核细胞 上皮细胞 其他多种肿瘤细胞株	调节细胞增殖与分化
多种组织	多种细胞	细胞分裂 细胞间信息传递， 细胞骨架的形成， 神经递质释放， 血小板释放反应， 各种内分泌和外分泌活动

铅毒性所致的活性维生素 D_3的代谢障碍，除了引起上述一系列的功能改变外，反过来还影响铅的代谢。铅中毒时每日钙摄入量的下降，加上维生素 D_3刺激形成的钙结合蛋白合成的减少，使铅与钙在胃肠道吸收的竞争中，铅处于明显的优势[152]。此外，铅中毒时 1，25-二羟维生素 D_3 下降使得血液中游离钙浓度下降，这使得骨质脱钙，而在钙从骨化组织向血液池转移的过程中，铅也随之会从骨组织向血液池移动[157]。Rosen 等[158]所进行的离体实验中也发现，当培养基中钙离子浓度降低时，培养的骨组织中的铅会从骨组织向培养基移动。

二、铅对肾素的影响

大鼠自生后 5 周始暴露于 500mg/L 含铅溶液 4～5 月后，可以使血浆肾素浓度、肾素活力和肾脏肾素浓度均升高 50%左右[159,160]。由于肾脏肾素浓度往往能反映肾脏分泌的肾素的能力，因此，肾脏肾素浓度的增加提示血浆肾素浓度和活力的增加可能是肾脏分泌肾素增加的结果，可能并不象以前推测的那样，是由

于血浆中代谢速度减慢所致[161]。有研究测定铅暴露时血浆中肾素的清除率，并没有发现清除率和血铅水平之间的任何联系[159]，这也支持铅影响肾脏肾素分泌的说法。

但人体的研究结果相当不一致。除了少数研究发现铅暴露能使血浆肾素水平少许增高外[161]，多数研究均未发现铅暴露和肾素水平之间的任何联系。

如果存在铅对肾素分泌的刺激作用，可能和铅中毒引起的高血压有关[162]。

三、铅对生长激素和甲状腺素的影响

Huseman 等[163]研究 12 例血铅水平在 1.979～3.475μmol/L 的铅中毒、且身材矮小的儿童，以 L-多巴进行生长激素释放试验，并测定胰岛素样生长因子 I，然后进行驱铅治疗。治疗后血铅水平降为 0～1.593μmol/L，生长速率从治疗前的 5.8cm/年上升到 11.0cm/年。在铅中毒治疗前，患儿生长激素分泌反应明显低于治疗后和正常人群。胰岛素样生长因子 I 也与血铅水平呈明确负相关。研究者认为，铅毒性作用可能能够影响生长激素的分泌，此也可能是铅中毒儿童身材矮小的主要原因。

早年有研究发现，铅毒性作用能影响促甲状腺素（TSH）对促甲状腺素释放激素（TRH）的反应[164]，血铅水平 0.917～3.475μmol/L 时能产生这样的作用。另一对血铅水平在 1.448～2.896μmol/L 的铅作业工人的研究，也得出类似结论[165]。

铅对生长激素和甲状腺素的抑制作用可能与铅对机体生长的抑制作用有关。

参 考 文 献

1 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: Center for Disease Control , 1991. 51－64

2 Weitzman M. Lead poisoning. In: American Academy of Pediatrics. General Pediatric Review for the Subspecialist. Chicargo: AAP, 1995. 215－223

3 Scheuhammer AM, et al. The regional distribution of lead in normal rat brain. Neurotoxicology, 1982, 3 : 85

4 Silbergeld E K. Neurological perspective on lead toxicity. In: Needleman H L. ed. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 89—103

5 Norton S. Toxic responses of the centeral nervous system. In: Amdur M, Doull J and Claassen C D. eds. Casarett and Doulls Toxicology. New York: Pergamon Press, 1985. 359—386

6 Pounds J G, Rosen, J F. Cellular Ca homeostasis and Camediated cell processes as critical targets for toxicant action: Conceptual and methodological pitfalls. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 94 : 331—341

7 Sundstrom R, et al. Myelin basic protein in brains of rats with low dose lead encephalopathy. Arch Toxicol, 1987, 59 : 341

8 Michaelson I A. An appraisal of rodent studies on the behavioral toxicity of lead: the role of nutritional status. In: Singhal R and Thomas J. eds. Lead Toxicity. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1980. 302—365

9 Stephens M C C, et al. Development of glycolipids and gangliosides in leadtreated neonatal rats. Toxicol Lett, 1981, 7 : 373

10 Olsen L, et al. Some toxic effects of lead, other metals and antibacterial agents on the nervous system: Animal experiment models. Acta Neurol Scand, 1984. Suppl 100 : 70

11 沈晓明，等．儿童铅中毒研究进展．国外医学儿科学分册，1995，22：57

12 Bradbury M W B, et al. Permeability of the blood—brain barrier to lead. Neurotoxicology, 1993, 14 : 131

13 Toews A D, et al. Experimental lead encephalopathy in the suckling rats: Concentration of lead in children fractions enriched in brain capillaries. Brain Res, 1978, 147 : 131

14 Gebhart A M, et al. Use of an in vitro system to study the effects of lead on astrocyte-endothelial cell interactions: A model for studying toxic injury to the blood—brain barrier. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 94 : 191

15 Goldstein G W. Endothelial cell—astrocyte interactions: a model of the blood—brain barrier. Ann NY Acad Sci, 1988, 529 : 31

16 Petit TL. Develpmental effects of lead: Its mechanism in intellectual

functionning and neual plasticity. Neurotoxicology, 1986, 7 : 483
17 Kostial K, et al. Lead ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the cat. Br J Pharmacol, 1957, 12 : 219
18 Alfano D P, et al. Postnatal lead exposure and the cholinergic system. Physiol Behav, 1985, 34 : 449
19 Winder C, et al. Lead neurotoxicity: A review of the biochemical, neurochemical and drug induced behavioral evidence. Prog Neurobiol, 1984, 22 : 59
20 Shih T M and Hanin I. Effects of chronic lead exposure on levels of acetylcholine and choline and on acetyl choline turnover rate in rat brain areas in vivo. Psychopharmacology, 1978, 58 : 263
21 Bielarczyk H, et al. Perinatal low-level lead exposure and the septo-hippocampal cholinergic system: Selective reduction of muscarinic receptors and cholineacetyl— transferase in the rat septum. Brain Res, 1994,643 : 211
22 沈晓明，等．铁剂和维生素 C 对铅所致幼鼠学习记忆能力损害的预防性保护作用．中国公共卫生杂志，1993，9 : 296
23 Cory — Slechta D A. Relationships between lead — induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995, 35 : 391
24 Minnema DJ, et al. Differential effects of inorganic lead and D-aminolevulinic acid vitro on synaptosomal G-aminobutyric acid release. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 86 : 1
25 Wolterink G, et al. Relative roles of ventral striatal D1 and D2 dopamine receptors in responding with conditioned reinforcement. Psychopharmacology, 1993, 110 : 355
26 Minnema D J, et al. Effect of in vitro inorganic lead on dopamine release from superfused rat striatal synapto somes. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 84 : 400
27 Cohn J, et al. Assessment of the role of dopamine systems in lead — induced learning impairments using a repeated acquisition and performance baseline. Neurotoxicology, 1994, 15 : 913
28 Nathanson J A, et al. Lead induced inhibition of adenylate cyclase. Na-

ture, 1975, 255 : 419

29 Goldstein G W, et al. Lead — activates calmodulin sensitive processes. Life Sci, 1983, 33 : 1001

30 Goldstein G W. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. Neurotoxi cology, 1993, 14 : 97

31 Goering P L. Lead—protein interactions as a basis for lead toxicity. Neurotoxicity, 1993, 14 : 45

32 Pounds J G. Effect of lead intoxication on calcium homeostasis and calcium— mediated cell function: A review. Neurotoxicology, 1984, 5 : 295

33 Fox D A. Visual and auditory system altenations following developmental or adult lead exposure: A critical review. In: Needleman HL. Human Lead Exposure. Roca Raton: CRC Press, 1991. 105—123

34 Evans M L, et al. Lead blocks calcium currents of cultured dorsal root ganglion cells. Neurosci Lett, 1991, 129 : 103

35 Audesirk G, et al. Electrophysiology of lead intoxication: Effect on VSIC. Neurotoxicology, 1993, 14 : 137

36 Audesirk G. Effects of lead exposure or the physiology of neurons. Prog Neurobiol, 1985, 24 : 199

37 Seppalainen A M. Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans. CRC Crit Rev Toxicol, 1988, 18 : 245

38 Fox D A, et al. Acute and chronic effects of neonatal lead exposure on development of the visual evoked response in rats. Appl Pharmacol, 1977, 40 : 449

39 Winneke G. Modification of visual evoked potentials in rats after longterm blood lead elevation. Act Neurol Sup (Praha), 1979, 4 : 282

40 Lilienthal H, et al. Neurobehavioral and electrophysiological effects of lead in rats and monkeys. In: Smith MA, Grant LD. eds. Lead Exposure and Children Development. London: Kluwer Academic Publish, 1989. 414—426

41 Gegan C M. Neural cell adhesion molecules, neuronal development and lead toxicity. Neurotoxicology, 1993, 14 : 69

42 Guilarte T R, et al. Biochemical evidence of an interaction of lead the zinc allosteric sites of the NMDA receptor complex: Effects of neuronal development. Neurotoxicology, 1995. 16 : 63

43 Alkondon M, et al. Selective blockade of NMDA activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. FEBS Lett, 1990, 261 : 124

44 Waterman S J, et al. Lead alters the immunogenicity of two neural proteins: A potential mechanism for the progression of lead. induced neurotoxicity. Environ Health Perspect, 1994, 102 : 1052

45 Chisolm J J. Distrubances in the biosynthesis of heme in lead poisoning. J Pediatr, 1964, 64 : 174

46 Garrod AE. The occurrence and detection of hematopor phrin in the nature. J Physiol, 1892, 13 : 598

47 Stockvis B J. Zur pathogenese der hamatoporphyrinurie. Z Klin Med, 1895, 28 : 1

48 Rimington C, et al. An enzymic theory of hemopoiesis. Lab Carlsberg, 1937, 22 : 454

49 Waldron H A. The anemia of lead poisoning: A review. Br J Ind Med, 1966, 23 : 83

50 Bonsignore D, et al. A simple method of determining delta-aminolevulinio—dehydratase in the blood: Behavior of the enzyme in the lead poisoning. Med Lav, 1965, 56 : 199

51 Centers for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: Centers for Disease Control, 1985. 39—50

52 Haeger—Aronsen B, et al. Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. Arch Environ Health, 1971, 23 : 440

53 Hernberg S, et al. Erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydrase in new lead exposure: A longitudinal study. Arch Environ Health, 1972, 25 : 109

54 Tola S, et al. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: A prospective study. Br J Ind Med, 1973, 30 : 134

55 Meredith P A, et al. Erythrocyte delta-aminolaevulinic acid dehydratase activity and blood protoporphyrin concentrations as indices of lead exposure and altered haem-biosynthesis. Clin Sci, 1979, 56 : 61

56 Abdulla M, et al. ALA-dehydratase activation by zinc. Enzyme, 1971, 12 : 708

57 Moore M R, et al. An evaluation of the use of haembiosynthetic parame-

ters in the detection of industrial and environmental lead exposure: deltaaminolaevulinic acid and coproporphyrin. Biochem Soc Trans, 1979, 7: 37

58 Kreimer-Birnbaum M, et al. Porphyrin biosynthesis. III. Porphyrin metabolism in experimental lead poisoning. Biochim Biophys Acta, 1965, 111: 110

59 Moore MR, et al. Health implicatons of the hemato poietic effects of lead. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 261—314

60 Williams MK. Blood lead and haemoglobin in lead absorption. Br J Ind Med, 1966, 23: 105

61 Betts PR, et al. Lead intoxication in children in Birmingham. Brit Med J, 1973, 1: 402

62 World Health Organization. Environmental Health Criteria 3: Lead. Geneva: World Health Organization, 1977

63 Albahary C. Lead and hemopoiesis: The mechanism and consequences of the erythropathy of occupational lead poisoning. Am J Med, 1972, 52: 367

64 White JM, et al. Defective synthesis of globin chains in lead poisoning. Nature, 1972, 236: 71

65 Ribarov SR, et al. Lead—hemoglobin interaction as a possible source of reactive oxygen speies: A chemilumi nescent study. Arch Biochem Biophys, 1982, 213: 288

66 Hasan J, et al. Enhanced potassium loss in blood cells from men exposed to lead. Arch Environ Health, 1967, 14: 309

67 沈晓明．儿童铅中毒临床诊断和治疗的进展．中国实用儿科杂志，1995，10（5）：299～301

68 Valentine WN, et al. Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5′-nucleotidase dificiency. J Clin Invest, 1974, 54: 866

69 Howard J K. Human erythrocyte glutathione reductase and glucose 6-phosphate dehydragenase activities in normal subjects and in persons exposed to lead. Clin Sci Mol Med, 1974, 47: 515

70 Hsu J M. Lead toxicity as related to glutathione metabolism. J Nutr, 1981, 111: 26

71 Howard J K. Inerrelationships of glutathione reductase, 5-aminolevulinic acid dehydratase, and free sulfhydryl groups in the erythrocytes of normal and lead exposed persons. J Toxicol Environ Health, 1978, 4 : 51

72 Aub JC, et al. Lead poisoning. Medicine, 1925, 4 : 1

73 Goyer R A. Renal changes associated with lead exposure. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 315—338

74 Bernard B P, et al. Environmental lead exposure and the kidney. Clin Toxicol, 1988, 26 : 1

75 Campbell B C, et al. Lead exposure and renal failure: Does renal insufficiency influence lead kinetics? Toxicol Lett, 1981, 9 : 121

76 Vostal J, et al. Renal excretory of heavy metals. I. Transtubular transport of heavy metal ions in the avian kidney. Environ Res, 1968, 2 : 1

77 Victery W, et al. Effect of acid-base status on renal excretion and accumulation of lead in dogs and rats. Am J Physiol, 1979, 237 : F398

78 Goyer R A. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. Toxicology Lett, 1989, 46 : 153

79 Goyer R A, et al. Lead dosage and the role of the intranuclear inclusion body. An experimental study. Arch Environ Heath, 1970, 20 : 705

80 Shelton K R. The proteins of lead-induced intranuclear inclusion bodies. J Biol Chem, 1982, 257 : 11802

81 McLachline J R, et al. Formation of lead-induced inclusion bodies in primary rat kidney epithelial cell cultures: effect of actinomycin D and cycloheximide. Toxicol Appl Pharmacol, 1980, 56 : 418

82 Goyer RA, et al. Pathological effect of lead. Int Rev Exp Pathol, 1973, 12 : 1

83 Chang L W, et al. An ultrastructural reevaluation of lead-induced patholgoy in the kidney. Environ Res, 1981, 26 : 136

84 Huguet J M, et al. Acute kidney disturbance by lead acetate in the rat. Toxicol Lett, 1982, 10 : 395

85 Sorell M, et al. Interactions of lead, calcium, vitamin D and nutrition in lead-brudened children. Arch Environ Health, 1977, 32 : 160

86 Rosen J F, et al. Reduction in 1, 25-Dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. N Engl J Med, 1980, 302 : 1128

87 McAllister R G, et al. Plasma renin activity in chronic plumbism: Effect of treatment. Arch Intern Med, 1971, 127 : 919

88 Mouw D R, et al. Acute effects of lead on renal electrolyte excretion and plasma renin activity. Toxicol Appl Pharmacol, 1978, 46 : 435

89 Goldman J M, et al. Multiple short-term effects of lead on the renin-angiotensin system. J Lab Clin Med, 1981, 97 : 251

90 Batuman V. Lead nephropathy, gout and hypertension. Am J Med Sci , 1993, 305 : 241

91 Emmerson B T. Clinical differentiation of lead gout from primary gout. Arthritis Rheum, 1988, 11 : 623

92 Mao P, et al. The first structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rats. Am J Pathol, 1967, 50 : 57

93 Baker E L, et al. Occupation lead exposure, nephropathy and renal cancer. Am J Ind Med, 1980, 1 : 139

94 Lilis R. Long-term occupational lead exposure: Chronic nephropathy and renal cancer: A case report. Am J Ind Med, 1981, 2: 293

95 沈晓明，等．儿童铅中毒．新医学，1991，22：438

96 Teruya K, et al. Effect of lead on cardic parasympathetic function. Int Arch Occup Environ Health, 1991, 62 : 549

97 Victery W, et al. Lead exposure begin in utero decreases renin and agiotension II in adult rats. Proc Soc Exp Biol Med, 1982, 170 : 62

98 Schwartz J. Lead, blood pressure and cardiovascular disease. In: Needleman HL ed. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 223—231

99 Revis N W, et al. Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: An effect prevented by calcium ion. Proc Nat Acad Sci, 1981, 78 : 6494

100 Boscolo P, et al. Neurochemical blood pressure regulationin lead exposure. Environ Health Perspect, 1988, 78 : 101

101 Bodgen J D, et al. Dietary lead and calcium effects on blood pressure and renal neoplasia in wistar rats. J Nutr, 1991, 121 : 718

102 Nakhoul F, et al. Rapid hypertensiongenic effect of lead: Studies in the spontaneously hypertensive rat. Toxicol Ind Health, 1992, 8 : 89

103 Lal B, et al. Cardiotoxicity and hypertension in rats after oral lead expo-

sure. Drug Chem Toxicol. 1991, 14 : 305

104 Skoczynska A, et al. Carotid sinus reflexes in rats given small doses of lead. Toxicology, 1987, 43 : 161

105 Webb RC, et al. In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. Am J Physiol, 1981, 214 : H211

106 Skoczynska A, et al. Response of the cardiovascular system to catecholamines in rats given small doses of lead. Toxicology, 1986, 39 : 275

107 Piccinini F, et al. Experimental investigations on the contraction induced by lead in arterial smooth muscle. Toxicology, 1977, 8 : 43

108 Khera A K, et al. Cadmium and lead level in blood and urine of cardiovascular and normotensive patients. Int J Environ Stud, 1980, 14 : 309

109 Kirkby H, et al. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long term exposure to lead. Scad J Work Environ Health, 1985, 11 : 15

110 Moreau T, et al. Blood lead levels and arterial pressure: initial results of a cross sectional study of 431 male subjects. Rev Epidemiol Sante Publique, 1982, 30 : 395

111 Orssaud G, et al. Blood lead concentration and blood pressure. Br Med J, 1985, 290 : 244

112 Kromhout D. Blood lead and coronary heart disease risk among elderly men in Zutphen, the Netherlands. Environ Health Perspect, 1988, 78 : 43

113 Pocock SJ, et al. The relationship between blood lead, blood pressure, shock and heart attacks in middle aged British men. Environ Health Perspect, 1988, 78 : 23

114 Elwood P C, et al. Blood pressure and blood lead in surveys in Wales. Am J Epidimiol, 1988, 127 : 942

115 Sharp D S, et al. Blood pressure and blood lead concentration in bus drivers. Environ Health Perspect, 1988, 78 : 131

116 Rabinowitz M B, et al. Pregnancy hypertension, blood pressure during labor and blood lead levels. Hypertension, 1986, 10 : 447

117 Pirkle J L, et al. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. Am J Epidemiol, 1985, 121 : 246

118 Grandjean P, et al. Blood lead, blood pressure relations: Alcohol intake

and hemoglobin as confounders. Am J Epidemiol, 1989, 129：732

119 Selbst S M, et al. The effect of blood lead on blood pressure in children. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 1993, 12：213

120 Hu H. A 50-year following of childhood problem, hypertension, renal function, and hemoglobin levels among survivors. Am J Dis Child, 1991, 145：681

121 Rosen J F, et al. Quantitative interactions between lead and calcium homeostasis in cultured osteoclastic bone cells. Toxicol Appl Pharmacol, 1989, 98：530

122 Long G J, et al. Lead intoxication alters basal and parathyroid hormoneregulated cellular calcium homeostasis in rat osteosarcoma CROS 17/2.8 cells. Calcif Tissue Int, 1992, 50：451

123 Weiler E, et al. Effects of lead and low molecular weight endogenous plasma inhibitor on the kinetics of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase and potassium-activated paranitrophenylphosphatase. Clin Sci, 1990, 79：185

124 Silbergeld E K, et al. Lead poisoning: Altered urinary catecholamine metabolites as indicators of intoxication in mice and children. Science, 1976, 192：153

125 Khalil-Manesh F, et al. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. Am J Hyperten, 1993, 6：723

126 Lawrence D A. Posited mechanisms of metal immunotoxicity. Hum Experi Toxicol, 1995, 14：114

127 Koller L D. The immunotoxic effects of lead in lead— exposed laboratory animals. Ann NY Acad Sci, 1990, 587：160

128 Koller LD, et al. Immunological effect of lead. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 339—353

129 Hemphill F E, et al. Lead suppression of mouse resistance to Salmonella typhimurium. Science, 1971, 172：1031

130 Cook J A, et al. Influence of lead and cadmium on the susceptibility of rats to bacterial challenge. Proc Soc Exp Biol Med, 1975, 150：741

131 Gainer J H. Effects on interferon of heavy metal excess and zinc deficiency. Am J Vet Res, 1977, 38：863

132 Exon J H, et al. Lead cadmium interaction: Effect on viral—induced mortality and tissue residues in mice. Arch Environ Health, 1979, 34: 469

133 Koller L D. Immunosuppression produced by lead, cadmium and mercury. Am J Vet Res, 1973, 34: 1457

134 Exon J H, et al. Effect of lead, polychlorinated biphenyls and cyclophosphamide on rat natural killer cells, interleukin 2, and antibody synthesis. Fund Appl Toxicol, 1985, 5: 158

135 Blakley BR, et al. The effect of lead acetate on the immune response in mice. Toxicol Appl Pharmacol, 1981, 61: 18

136 Madzinski SP, et al. Analysis of lead effects on in vivo antibody mediated immunity in several mouse strains. Toxicol Appl Pharmacol. 1986, 83: 321

137 Koller LD, et al. Decreased antibody formation in mice exposed to lead. Nature, 1974, 250: 148

138 Luster M I, et al. Depression of humoral immunity in rats following chronic developmental lead exposure. J Environ Pathol Toxicol, 1978, 1: 397

139 Koller L D, et al. Decreased B-lymphocyte response after exposure to lead and cadmium. Toxicol Appl Pharmacol, 1977, 42: 621

140 Muller S, et al. Suppression of delayed type hypersensitivity of mice by lead. Experiential, 1977, 33: 667

141 Neilan B A, et al. Decreased T cell funtion in mice exposed to chronic, low levels of lead. Clin Exp Immunol, 1980, 39: 746

142 Trejo R A. Reticuloendothelial and hepatic functional alterations following lead acetate administration. Expl Mol Pathol, 1972, 17: 145

143 Kerkvliet NI, et al. Immunotoxicology studies on lead: Effects of exposure on tumor growth and cell— mediated tumor immunity after syngencic or allogencic stimulation. Immunopharmacology, 1982, 4: 213

144 Kiremidjian-Schumacher L, et al. Influence of cadmium, lead, and zinc on the ability of sensitized guinea pig lymphocytes to interact with specific antigen and to produce lymphokine. Environ Res, 1981, 24: 96

145 Kowolenko M, et al. Effect of lead on macrophage function. J Leuk Biol, 1988, 43: 357

146 Gainer J H, et al. Activation of the Rauscher leukemia virus by metals. J Natl Cancer Inst, 1973, 51: 609

147 Kobayashi N, et al. Effects of lead oxide on the induction of lung tumors in Syrian hamsters. J Natl Cancer Inst, 1974, 52: 1605

148 Hinton DE, et al. Animal model: Chemically induced renal tubular carcinoma in rats. **Am** J Pathol, 1980, 101 : 317

149 Reigart J R, et al. Evaluation of the humoral immune response of children with low level lead exposure. Bull Environ Contam Toxicol, 1976, 16: 112

150 Sachs H K. Intercurrent infection in lead poisoning. Am J Dis Child, 1978, 132: 315

151 Ewers U, et al. Serum immunoglobulin, complement C_3, and salivary IgA levels in lead workers. Environ Res, 1982, 29: 351

152 Rosen J F, et al. Reduction in 1, 25-hihydroxy vitamin D in children with increased lead absorption. N Engl J Med, 1980, 302: 1128

153 Mahaffey K R, et al. Association between age, blood concentration, and serum 1, 25-dihydroxycholecalciferol levels in children. Am J Clin Nutr, 1982, 35: 1327

154 Smith C M, et al. Effect of lead ingestion on functions of vitamin D and its metabolites. J Nutr, 1981, 111: 1321

155 Edelstein S, et al. Gastrointestinal absorption of lead in chicks: Involvement of the cholecalciferol endocrine system. J Nutr, 1984, 114: 692

156 Committee on Measuring Lead In Critical Populations. Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations. Washington DC: National Academy Press, 1993. 143—190

157 Silbergeld E K, et al. Lead and osteoporosis: Mobilization of lead from bone in postmenopausal women. Environ Res, 1988, 47: 79

158 Rosen J F, et al. D-penicillamine: Its actions on lead transport in born organ culture. Pediatr Res, 1980, 14 : 330

159 Kerser JA, et al. Clearance of renin in unanesthetized rats: Effets of chronic lead exposure. Toxicol Appl Pharmacol, 1983, 69: 127

160 Fleischer N, et al. Chronic effects of lead on renin and renal sodium excretion. J Lab Clin Med, 1980, 98: 759

161 Vander AJ, et al. Chronic effects of lead on the renin angiotensin sys-

tem. Environ Health Persp, 1988, 78 : 77

162 Brunner H R, et al. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack, and stroke. N Engl J Med, 1972, 286 : 441

163 Huseman C A, et al. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. Pediatrics, 1992, 90 : 186

164 Huseman C A, et al. Childhood lead toxicity and impaired release of thyrotropin stimulation hormone. Environ Res, 1987, 42 : 524

165 Sandstead H H, et al. Lead intoxication: effect on pituitary and adrenal function in man. Clin Res, 1970, 18 : 76

（沈晓明）

第五章

铅对儿童生长发育的影响

铅是以神经毒性为主的重金属元素，对中枢和周围神经系统均有明显而肯定的损害作用。儿童的神经系统正处于快速的生长和成熟时期，对铅毒性尤为敏感，铅的神经毒性作用往往在出现明显的临床表现之前的亚临床阶段，即能危及儿童的智能、行为发育和体格生长，这在靠智力竞争才能生存和发展的当今社会来说，无疑是灾难性的危害。因而，有关亚临床水平的铅暴露与儿童生长发育关系的研究正在成为儿科领域中研究的热点之一。

第一节　铅对儿童发育的影响

早在 40 年代，美国小儿神经科医生 Byers 等[1]发现，许多学习困难和行为异常儿童常常有铅中毒的既往史，他们首先用心理测验的方法评价了 20 例恢复期铅中毒的患儿，结果发现，虽然患儿的铅中毒临床症状早已消失，但均留有不同程度的智能和行为异常。然而，在此后的 30 年中，这一研究结果始终未引起人们的注意和重视，直到 70 年代发现亚临床水平的铅暴露对儿童发育影响的可能危害后才引起关注，先后已有许多国家的学者致力于这一领域的研究。

根据美国国家医学图书馆 MEDLINE 文献资料库的记载，到 1995 年 11 月为止，已经有近 25 个国家约 220 项有关铅与儿童发

育的临床流行病学研究报道。这些研究以无症状性铅中毒的儿童为对象，研究不同铅暴露水平下儿童的智能发育，主要以IQ或发育商（development quotient，DQ）为示标，也有些涉及行为发育和学习能力。根据研究方法学的不同，以80年代中期为界，研究工作大致可分为两个时期：回顾性研究（retrospective study）或横断面研究（cross-sectional study）阶段，前瞻性研究（prospective study）或纵向研究（longitudinal study）阶段。

一、回顾性研究

绝大多数80年代中期以前的研究是回顾性研究。Rutter[2]将该时期的研究分为四大类：①临床型的研究；②以居住于特定铅污染环境儿童为研究对象的临床流行病学研究；③以总体人群(general population)为研究对象的临床流行病学研究；④以智能发育障碍、行为异常儿童为对象的病例-对照研究。

（一）代表性的回顾性研究

1. 临床型的研究　这一部分研究，以临床上或筛查时发现的高血铅儿童为研究对象，并以血铅水平相对较低（但以目前的标准来说也属高铅水平）、社会家庭背景相近的一组儿童作为对照，比较两组发育的差异。

de la Burde等[3]在美国弗吉尼亚州里士满市研究70名有异食癖、血铅水平在1.448～4.826μmol/L（平均2.847μmol/L）的4岁儿童，并以72名家庭SES相似、父母IQ水平相近的儿童作为对照，发现研究组在斯丹福-比内（Stanford-Binet）智能量表中的IQ比对照组低5分。研究组儿童在精细运动、大运动和行为分测验的得分明显低于对照组儿童。该两组儿童在7岁时随访，在WISC中的IQ差别为3分，仍有明显的统计学意义[4]。

Rummo等[5,6]在美国罗得岛州普罗维登斯市中心，研究既往有铅中毒脑病史、血铅均值为4.247μmol/L的41名学龄前儿童，并以家庭SES、父母受教育水平和父母IQ相近的同龄儿童为对照，发现研究组儿童在麦卡锡（McCarthy）认知功能量表上的得分明显低于对照组儿童，多动等行为异常的发生率也高。

Kotok 等[7]在美国康涅狄格州纽黑文市研究 24 名血铅在 2.799～6.612μmol/L（平均 3.909μmol/L)的 1～6 岁儿童，并以 25 名根据年龄、性别、种族、环境、新生儿期状况、异食癖等变量配对的 25 名血铅在 0.965～2.654μmol/L（均值为 1.834μmol/L）的儿童作为对照，用丹佛儿童发育筛查测试（Denver developmental screening test，DDST）进行发育评价，发现高铅儿童的发育逊于对照组儿童。在另一研究中[8]，他们在美国纽约州罗彻斯特市研究 31 名血铅在 2.944～9.652μmol/L，但无铅中毒临床表现的儿童，以 36 名血铅在 1.930μmol/L 以下、家庭社会变量相近的儿童作为对照。两组儿童在许多认知、感知功能测试的得分无统计学意义上的差别。但是，对照组所有的得分均高于研究组。

Perino 等[9]的研究对象是从美国纽约市儿童血铅水平筛查项目中发现的 30 名血铅水平在 1.930～3.378μmol/L 的儿童，以 50 名血铅0.483～1.448μmol/L 的儿童为对照。研究发现，高铅组儿童在麦卡锡认知功能量表上的 IQ 较相对低铅组儿童降低 10 分。正常儿童 IQ 与父母 IQ 的相关系数达 0.52，而在高铅儿童中相关系数降为 0.1，研究者认为，这是由于有其它影响因素（推测是铅）作用的结果。

Shapiro 等[10]和 Marecek 等[11]在美国费城以低 SES 家庭的黑人儿童为研究对象。收集 188 名在 7 岁时曾经接受过智能测试的 10～15 岁儿童脱落的乳牙，测定其齿铅作为反映铅负荷的示标，并再次以 WISC 进行智能测试，用多元回归分析的方法控制 SES、父母 IQ 和其它一些潜在的掺杂因素后发现，齿铅水平和当时 7 岁时测试的 WISC 量表中的操作 IQ 相关，与语言 IQ 不相关。

Odenbro 等[12]在美国芝加哥市对 3～6 岁儿童的研究发现，血铅水平和 WPPSI 中的视觉感知能力呈明显的负相关（$r=-0.435$）。血铅水平在 1.448～1.930μmol/L、1.930～2.896μmol/L 的儿童在 WPPSI 中的视觉感知能力和词汇能力有明显差异，血铅水平越高，这些认知能力越差。但语言和精细运动的落后只在血铅水平在 1.930～2.896μmol/L 的儿童出现。他们得出的结论是，学龄前儿童血铅水平在 1.930～2.896μmol/L 时能对神经心

理发育产生不良影响。

Molina 等[13]在墨西哥研究 33 名血铅在 1.930μmol/L 以上（均值 3.040μmol/L）的婴幼儿，以同龄、同一 SES 的血铅水平低于 1.930μmol/L 的儿童作为对照，结果发现，高铅组在 WISC 修订版中的总 IQ、操作 IQ 和语言 IQ 均明显落后于相对低铅儿童。

2. 以居住与特定铅污染环境儿童为对象的临床流行病学研究　这类研究以居住和生活在铅暴露环境下（多数在冶炼厂附近）的儿童为研究对象来进行儿童发育的研究。由于多数研究在 70 年代早期进行，在方法学上存在较多的缺陷（特别是掺杂因素的控制方面），研究结果的差别也相对较大。

Lansdown 等[14]在英国的研究发现，儿童血铅水平与其居室离冶炼厂的距离有关（距离越近，血铅水平越高），而血铅水平与儿童的神经心理行为无关。这个研究的明显缺陷是，研究组（居住与冶炼厂附近的儿童）和对照组（居室远离冶炼厂的儿童）的血铅水平相差并不很大。

Landrigan 等[15]在美国德克萨斯州埃尔帕索市研究 46 名居住在冶炼厂附近、血铅水平在 1.930～3.282μmol/L 的 3～16 岁儿童，以 78 名居室远离冶炼厂，血铅低于 1.930μmol/L 的儿童作为对照，发现实验组儿童在 WISC 和 WPPSI 量表中的操作 IQ 明显低于对照组儿童。这个研究存在的问题是实验组和对照组的年龄和性别不匹配。但用统计学的方法校正两组间的年龄的差别来进行补救，校正后两组操作 IQ 的差别仍有统计学意义。McNeil 等[16]在同一地点进行的另一项研究未能发现血铅与发育之间的相关关系。有一个专家小组专门就上述两项在埃尔帕索市的研究发表评论[17]，认为这两个研究均由于方法学上的弱点而影响其结论的可信性。

Ratcliffe 等[18]在英国的曼彻斯特市研究居住在冶炼厂附近的 24 名血铅 1.737～3.089μmol/L（平均 2.123μmol/L）的 4～6 岁儿童，对照组为 23 名血铅 0.869～1.689μmol/L（平均 1.351μmol/L）的儿童。用格里菲斯（Griffiths）精神发育量表和行为问卷等一系列方法进行发育和行为评定，未发现两组间的差

别。样本量过小和掺杂因素控制不足可能是这个研究的主要弱点。

Winneke 等[19]在德国 Duisburg 的一个工业污染严重（大气铅水平 1.5～2.0μg/m³）的城市，研究比较 26 名 8 岁的高铅组（齿铅均值 7mg/kg）儿童和 26 名 8 岁的低铅组（齿铅均值 2.4mg/kg）儿童。发现高铅儿童在德国标准化的 WISC 量表上的总 IQ、操作 IQ 和语言 IQ 均低于相对低铅儿童 5～7 分，未达到有统计学意义的水平。但在本特-格什塔（Bender－Gestalt）测验反映的感知-运动整合能力上的差别则显著，高铅儿童明显落后于低铅儿童。在他们的进一步研究中[20]，研究对象为 Stolberg 的 115 名居住于冶炼厂附近的儿童，血铅水平为 0.328～1.631μmol/L，齿铅水平为 2.0～38.5mg/kg，齿铅与血铅的相关性显著（$r=0.47$，$P<0.001$）。用逐步回归分析的方法，研究者发现齿铅水平与本特-格什塔测验的感知-运动整合能力有明显的负相关。Winneke 等[21]在德国的第三个研究是对冶炼厂附近的 122 名血铅在 0.212～1.100μmol/L 的 6～7 岁儿童进行发育评价，用逐步回归分析控制掺杂因素后，未发现血铅和诸发育指标间的相关关系。

Hatzakis 等[22]在希腊对血铅水平在 0.357～3.084μmol/L（平均 1.144μmol/L）的 500 名居住于冶炼厂附近的儿童进行研究。在控制了 17 个协变量后，证明了在血铅和 WISC（修订版）IQ 间存在明显负相关关系。

国内也有一些这方面的研究。沈晓明等[23,24]对上海市某工业区内 189 名血铅 0.290～2.847μmol/L 的学龄前儿童进行智能发育的研究。根据 WHO 的建议，在研究对象中剔除那些存在对发育有潜在影响的各种因素的儿童，然后以血铅水平 1.207μmol/L 为界将其分为高铅组和相对低铅组。结果发现，高铅组儿童在 WPPSI 量表（已在当地标准化）上的总 IQ、操作 IQ 和语言 IQ 均明显落后于相对低铅儿童，差别分别达 14 分、14 分和 13 分，有非常显著的统计学意义。这种差别在运用多元逐步回归和多元协方差分析的方法控制家庭、社会等掺杂因素后，依然存在并保持原有的统计学意义。同时发现，根据全国 0～14 岁儿童智能迟缓流行学调查时制定的诊断标准，在该工业区内儿童智能迟缓的流行率

为 2.34%，远高于同期上海市区的流行率 0.43%。汪玲等[25]在上海市进行的另一项以铅污染区内的小学生为对象的研究提示，血铅水平与 IQ 间存在着明显负相关关系，血铅与总 IQ、操作 IQ 和语言 IQ 间的逐步回归系数分别为－0.91，－0.71，－0.85。沈阳市的研究者张燕等[26]用葛赛尔儿童智能发育量表比较了铅作业工人子女（血铅均值 1.063μmol/L）和非铅作业工人子女（血铅均值 0.554μmol/L）的智能发育状况，结果发现前组儿童无论是动作、言语、人际适应运动能力还是总 DQ，均明显落后于后组儿童，差别有显著的统计学意义。多因素统计分析表明，血铅变量最终进入关于 DQ 的逐步回归方，表示血铅与 DQ 之间有直接的关系，可以排除掺杂因素的作用。该市俞倩仪等的研究[27]以污染区 118 名 7～10 岁儿童为对象，并以年龄和性别构成相近、学校教学水平、家庭经济状况和父母文化程度相仿的另 119 名非污染区儿童作对照，结果发现在 WISC-R 修订版中总 IQ 和语言 IQ 的多元逐步回归方程中，血铅变量均被引入，提示铅是影响发育的重要因素。李国华等[28]在福建省福州市调查了 104 名交通干道附近就读的小学生，并以 106 名远离公路的同等条件学生作为对照，研究者发现，前组学生不但血铅水平明显高于后组，而且 WISC 修订版上总 IQ 和语言 IQ 分别比后组低 10 分和 20 分，极具统计学意义。北京市的付德学等[29]研究发现，无论对来自污染区的实验组儿童还是来自非污染区的对照组儿童，其血铅水平均与操作 IQ 呈负相关，即使用多因素分析的方法考虑了掺杂因素的作用后，两者之间的相关关系依然存在。此研究结果提示，铅对智能发育的影响可能在血铅水平很低时已经存在。

3. 以总体人群为研究对象的临床流行病学研究　这类研究不再将研究对象局限于临床上发现的高血铅儿童、或居住于明确的铅污染区域的儿童。由于研究对象抽样来自总体人群，可以反映很低水平的铅暴露状态对儿童发育的危害。由于计算机应用于临床流行病学研究和统计分析，使以复杂的、更符合逻辑的方法进行统计分析成为可能，因此在掺杂因素控制方面较以前更为严密、结果更为可信。同时，由于直接从总体人群中抽样，使研究

的样本量较前有明显增大，结果更具有代表性。

最著名的研究是 Needleman 等[30]在 1979 年于美国波士顿市进行的一项研究。从 3 329 名小学 1～2 年级学生中收集到脱落的乳牙 2146 颗。所有儿童由教师根据学生在课堂中的表现，完成一个含 11 项行为表现的行为问卷，发现行为问卷上的得分和齿铅水平间存在明显的剂量-效应关系。在行为问卷中，高铅组比低铅组儿童更多地表现为行为异常，11 项行为中有 9 项在两组间的差别显著。齿铅水平在第 90 百分位以上（高铅组）和 10 百分位以下者（低铅组）接受进一步的神经心理发育评价，一部分研究对象因不同的原因剔除，最后进入第二部分研究的高铅组 58 名，低铅组 100 名。先就 39 个非铅变量进行高、低铅组的比较研究，发现两组年龄、母亲 IQ、母亲受教育程度、母亲分娩时的年龄、父亲 SES、父亲受教育程度等因素有明显差别。用协方差分析的方法控制这些变量后发现高、低铅组在 WISC 修订版中的总 IQ、语言 IQ 的差别仍非常显著。高铅组的上述 IQ 示标落后于低铅组。

McBride 等[31]在澳大利亚悉尼市对 454 名血铅水平在 0.097～1.400μmol/L 的 4～5 岁儿童进行调查。血铅测定与心理发育评定同时进行。以血铅水平高于均数 1 个标准差（0.965μmol/L）为高铅组，血铅水平低于均数 1 个标准差（0.434μmol/L）为低铅组。以皮勃迪（Peabody）图片词汇测试、拉特（Rutter）教师儿童多动行为量表、1 项精细运动、1 项大运动测试和 3 项运动能力测试进行发育评价。结果发现，除高铅组精细运动落后于低铅组、低铅组大运动落后于高铅组外，两组间并没有其它有统计学意义的差别。这个研究的主要问题是，代表抽样总体的那个地区是一个富人区，居住者的 SES 普遍高于澳大利亚和悉尼的平均水平。

Smith 等[32]在英国伦敦以所属 3 个区 4 000 名 6～7 岁儿童作为样本总体进行研究。2663 名儿童供出他们脱落的乳齿，进行齿铅测定后，划定齿铅高于 8mg/kg 的为高铅组，5～5.5mg/kg 为中铅组，低于2.5mg/kg为低铅组。403 名齿铅位于上述范围的儿童分入以上 3 组，进入下一阶段的研究，高、中、低铅 3 组中又根据父母的职业分为体力劳动和脑力劳动 2 组（共 6 组）。通过仔细

的家访了解家庭状况、父母兴趣和他们对教育子女的看法等，详细调查记录儿童既往的健康史，家长和教师完成考纳(Conner)行为问卷；用 WISC 修订版对儿童智能发育进行评定，同时用成就测试、注意力测试等评价其它方面的认知功能。研究结果是：儿童总 IQ 与齿铅水平呈现明显的负相关，但在考虑了掺杂因素后，IQ 与齿铅的关系不复存在。然而，根据教师的评定，高铅儿童比低铅儿童出现异常行为的机率要高，即使在掺杂因素控制后，差别仍有意义。

Harvey 等[33]在英国伯明翰市对 189 名平均血铅水平为 0.748 μmol/L、平均年龄为 2.2 岁的儿童进行研究。在掺杂因素控制后，该研究未发现血铅与 IQ 间的相关关系。但是在以父母为体力劳动者的研究对象中，血铅和 IQ 间有非常好的负相关 ($r=-0.32$)。

Yule 等[34]在英国伦敦进行的另一研究的对象是 195 名 6～12 岁儿童，该组儿童的血铅水平在 0.338～1.544μmol/L，根据血铅值将研究对象分为高、中、低 3 组。发育评定的方法与 Lansdown 等[14]和 Needleman 等[30]的相似。结果发现，血铅与总 IQ 间的关系有统计学意义，高铅组总 IQ 比低铅组低 7 分。高铅儿童的阅读和拼写能力也逊于低铅儿童，但两组在算术能力方面无差别。在年龄、性别、父亲职业等因素得到控制后，上述差别仍保持统计学意义，并且两组间的差别较控制因素前为增大。在另一研究[35]中用 Needleman、考纳和拉特等 3 种不同的行为问卷，对同一组对象进行研究，研究者发现，后两种量表中的多动因子与血铅值呈负相关。

Lansdown 等[36]对 Yule 等[34]的研究作了进一步的改进。194 名学龄儿童主要居住于伦敦的工薪阶层居住区。研究对象分为 2 组，血铅0.338～0.579μmol/L为低铅组，0.627～1.158μmol/L为高铅组。在这一研究中，更详细地收集了涉及铅暴露源、健康史、父母 IQ 和其他社会家庭变量。用协方差分析的方法控制掺杂因素。高铅儿童的 IQ 有较低的趋势，但无论在控制掺杂因素之前还是之后，差别均未达到有统计学意义的水平。

Yule 等[37]在英国里兹市的研究中，以不同的方面将 302 名儿童进行分组，血铅 0.241～0.531μmol/L 为低铅组，0.579～1.255μmol/L 为高铅组，每一组根据父母职业再分为体力劳动和脑力劳动组。在评价方法上，除了文献[34,36]的方法外，还用反应时间测定。结果发现，高、低铅组的任何 IQ 示标均无明显差别。可是，在反应时间上，两组儿童存在不大的、但有统计学意义的差别。高铅儿童的反应时间较低铅儿童延长。控制掺杂因素后发现，两组间反应时间的差别在 6～10 岁的儿童明显，而在年长儿童差别不明显。

Schroeder 等[38]在美国北卡州对 104 名 SES 较低的、年龄 10 月至 7 岁的儿童进行研究。30 个月以下的用 BSID 进行评价，30 个月以上者以斯丹福-比内量表。在发育评价的同一天进行血铅测定，得其范围在0.290～2.847μmol/L（均值 1.448μmol/L）。除血铅和发育示标外，还以家庭环境量表（home observation for measurement of the environment，HOME）评定其家庭环境，同时还获取父母 IQ、SES、父母受教育程度、父母职业等资料。铅与 IQ 有密切相关，在控制 SES、HOME 量表分、母亲 IQ 和其他社会变量后，相关性仍然存在。此后 Schroeder 等[39]用同一研究方法对 75 名 SES 低的 3～7 岁北卡州的儿童进行研究。研究对象的血铅水平 0.290～2.268μmol/L，平均 1.013μmol/L。逐步回归分析表明，血铅和 IQ 存在高度有意义的相关（$P<0.0008$）。而在所有获取的其它社会变量中，无一与 IQ 的相关性达到 $P<0.05$ 的水平。

Hansen 等[40]在丹麦从 2 412 名一年级学生中收集到 1 291 颗脱落的乳牙，齿铅 0.4～168.5mg/kg（平均 10.7mg/kg）。以齿铅水平超过18.7mg/kg者为高铅组，低于 5mg/kg 者为低铅组，两组儿童进行 WISC 智能发育测定和行为评定等，同时获取家庭社会变量。结果发现，高铅组总 IQ 和语言 IQ 明显落后于低铅儿童，控制掺杂因素后差别仍存在。

Fulton 等[41]在苏格兰的爱丁堡研究 501 名血铅水平在 0.159～1.641μmol/L（均值 0.555μmol/L）的学龄儿童的认知能力和学业成就。用多元回归分析考虑 33 个可能掺杂因素后发现，血铅水

平和不列颠能力量表（British ability scales）得分、学业成就得分间存在有意义的相关。以血铅水平将研究对象进行分层，发现血铅和发育变量间存在明确的剂量-效应关系。

Silva 等[42]在新西兰对 579 名 11 岁的儿童进行研究。研究对象的血铅水平均值在 0.536μmol/L。研究表明，血铅和 WISC 修订版的 IQ 无关，血铅与儿童的阅读能力也不相关，但是，发现高铅儿童行为异常率增高。

4. 以智能发育障碍、行为异常儿童为对象的病例-对照研究

许多研究从另一角度入手，探讨铅与发育的关系。在第一类研究（临床型研究）中，主要研究临床上发现的高铅儿童，观察其发育变化；在这一类研究中，主要以临床上发现的智能障碍和行为异常儿童为对象，研究其血铅水平。

David 等[43]报道未知病因的智能障碍儿童的血铅水平，明显高于已知病因的智能障碍儿童和对照组，3 组的血铅水平超过 1.207μmol/L的比例分别是 54%、15%和 17%。因而认为，原因不明的智能障碍患儿中，有部分是由于过量铅暴露引起的。

David 等[44]在 1977 年发现，行为异常门诊的多动症患儿的血铅水平，明显高于普通儿科门诊的病儿。在多动症患儿中，原因不明的患儿其血铅水平超过原因明确的患儿。由此，研究者认为在所谓原因未明的多动症中，有一部分可能与铅负荷过高有关。在另一研究中，David 等[45]比较青霉胺驱铅治疗和利他林对多动症的疗效，发现两者治疗效果相仿，更进一步证明了铅暴露与多动症间的相关关系。

Gittelman 等[46]研究 103 例多动症病儿，发现其尿铅水平较正常儿童为高，但无显著的统计学意义（$P=0.06$）。然而，这群患儿的尿铅水平与他们的非多动症的兄妹相比，两组的尿铅差别达到统计学意义（$P=0.02$）。研究者认为，此结果提示：铅可能与多动症发病有关。但同时提出一个问题，同胞兄妹暴露于同一家庭环境中，为什么血铅水平不一样？对此问题的两种可能解释是：①多动症患儿摄入铅的机会较多（可能因为活动面广、手-口动作较多）；②多动症患儿体内存在某种促进铅排泄的代谢机制。

Gillberg 等[47]比较 98 例神经心理行为障碍的患儿（如感知-运动功能障碍、语言障碍、注意力障碍，等）和对照组的齿铅水平，未发现有显著性差别。但比较齿铅最高的 10 例和齿铅最低的 10 例的反应时间，发现高铅者反应时间延长。

Youroukos 等[48]比较 60 例病因未明的智能障碍患儿、30 例病因明确的智能障碍患儿和 30 例正常对照儿童的血铅值，发现原因未明组血铅值最高。

Beattie 等[49]研究 64 例智能障碍儿童，以 64 例正常儿童根据年龄、性别和居住地等配对。取两组儿童家里的自来水进行分析，患儿组中有 11 例（11/64）家中自来水含铅超过 800μg/L，而对照组儿童中无 1 例（0/64）家中自来水含铅量超过上述标准。Moore 等[50]对一组智能发育障碍的儿童进行血铅测定，结果是：智能障碍组儿童血铅均值为 1.231μmol/L，而对照儿童为 1.009μmol/L，两组差别显著（$P=0.02$）。

我国西安市邓奋良等[51]报道，铅暴露与儿童注意力缺失多动综合征有关。研究发现，120 例该综合征患儿血铅均值高达 2.000μmol/L，明显高于对照组的 0.478μmol/L，差别有非常显著的意义；患儿中有 44 例（36.7%）血铅水平超过 1.930μmol/L，而对照组无 1 例达到这一水平。

（二）回顾性研究的结论

1. 关于对智能的影响

（1）多数上述研究探讨了铅与 IQ 的关系。这些研究中有以血铅作为反映铅负荷的示标者，也有用齿铅者；有用 WISC（或其修订版或在其他国家的标准化版）评定 IQ 的，也有用斯丹福-比内量表评定 IQ 的，早期在英国的研究还沿用不列颠能力量表。虽然所用的研究工具不同，但多数研究得出同样的结论：血铅水平与 IQ 间存在着负相关，即高铅儿童 IQ 低于低铅儿童。即使统计学分析的结果并不一致，有的研究发现了统计学意义上的差别，有的则没有，但值得注意的是，没有一项研究得出相反的结论，即铅负荷越高，IQ 越高。

（2）根据分组标准的不同，高、低铅组 IQ 的差别在 1～7 分，

但多数在 4～6 分。

(3) 多数情况下语言和操作方面的 IQ 均受到影响，但是对语言能力的影响超过对操作能力的影响，唯一的例外是 Lansdown 等[36]1986 年在英国的研究结果，该研究发现对操作 IQ 的影响大于对语言 IQ 的影响。

(4) 一般来说，社会家庭变量（如父母 IQ、SES 等）对 IQ 的影响总是大于铅对 IQ 的影响，唯一的例外是 Schroeder 等[38]在美国北卡州的研究，这一研究结果是铅对 IQ 的影响较其他社会变量的贡献为大。

(5) 在大多数研究中，用统计学方法控制社会变量等掺杂因素后，高、低铅组 IQ 的差别均有所缩小，在一些研究[21,32,33]，差别缩小到失去统计学意义。有的研究在控制掺杂变量后差别虽有缩小，但仍保持原有的统计学意义。[30,32,34,37,38,40]但 Yule 等[34]在英国伦敦的研究中控制掺杂作用后差别非但没有缩小，反而使高、低铅组 IQ 的差别增大。

(6)尽管有些单一的研究提示铅负荷和发育示标间的剂量-反应效应，但从不同研究间的比较来看，尚不能看出任何确定的关系。例如，Hansen 等[40]在丹麦的研究，铅暴露水平非常低，高、低铅组间铅负荷量差别也很小，但两组间语言 IQ 的差别达 8 分。而同是用 WISC 衡量发育水平的其他研究，虽然铅暴露水平较此为高，两组间铅负荷的差别也比此要大，而两组间 IQ 的差别远低于 8 分。再如，同一研究小组 Winneke 等在德国进行的两个研究[19,20]。后一个在 Stolberg 进行的研究，高、低铅组间齿铅均值的差异是前一个在 Duisburg 的研究的 2 倍，但最终两个研究得出的 IQ 的差别则相近。

(7) 从所有这些研究中尚不能看出能造成 IQ 下降的血铅阈值。早期的研究认为要在血铅水平为 1.930～2.896μmol/L 时才出现 IQ 的变化，以后的研究发现比此低得多的铅暴露即能影响 IQ。如，Yule 等[34]的研究发现血铅 0.627μmol/L 即能使 IQ 下降；Hansen 等[40]的研究，导致 IQ 下降的血铅水平只有 0.338μmol/L。

2. 关于对学习能力（或学业）的影响

（1）有 7 项研究在行为评定时涉及阅读能力，其中 5 项得出阳性结果，即铅负荷增高能影响儿童的阅读能力。两项得出阴性结果的研究是 Needleman 等[23]在美国波士顿的研究和 Lansdown 等[35]在英国伦敦的研究。

（2）有 3 项研究评定了儿童的拼写能力，2 项[34,42]得出铅能影响儿童拼写能力的结论，另一项[28]则是阴性结果。

（3）6 项研究评定了算术能力，2 项阳性结果，4 项[30,32,35,42]阴性结果。

3. 对儿童行为的影响

（1）所有上述介绍的回顾性研究均包括有行为研究的内容。

（2）在用标准化的行为量表（如，考纳儿童行为量表、拉特儿童行为量表）作为评价儿童行为的工具时，有一些研究[30,32,35,42]得出阳性结果，但也有的得出阴性结果[31,36]。

（3）教师评定的行为量表，较多受儿童家庭社会背景等的影响；而家长评定的行为量表，可能较少受到家庭社会因素的影响。因此，控制掺杂因素可能并不对后者的结果产生明显的影响。现有研究无论是用教师用量表还是家长用量表，无一像研究 IQ 那样考虑到掺杂因素的作用。

二、前瞻性研究

80 年代初期之前的研究由于受到回顾性研究方法学上的局限，仍然不能回答以下问题[51]：

第一，铅暴露是发育障碍的原因还是结果？

前述回顾性的研究揭示了铅与 IQ 等儿童发育状况的关系，这种统计学上得出的关系在事实上存在三种可能性：①铅暴露是 IQ 下降的原因，即铅中毒导致发育落后；②铅暴露是 IQ 下降的结果，即发育落后导致铅中毒；③铅暴露既不是发育落后的原因，也不是发育落后的结果，铅和 IQ 两者均是某一第 3 因素作用的结果。第一种可能性是我们希望证实的，其理论基础是铅的神经毒性作用；第 2 和第 3 种可能性是我们希望排除的，其存在的可能性是基于以下事实：

首先，异食癖（或较多的手-口动作等行为异常）能使儿童摄入铅的机会大增，使血铅水平较高；另一方面，异食癖也较多地出现在智能和行为障碍的儿童[2]。因此，血铅过高不但可能是 IQ 下降的原因，也可能是 IQ 下降的结果。

其次，血铅水平在儿童人群中并不是平均、随机分布的，在社会经济状况较差的儿童人群，血铅往往较高。美国 NHANES Ⅱ 的资料显示[52]，低收入家庭儿童血铅水平较高收入家庭儿童为高，黑人儿童的血铅水平较白人儿童为高，城市儿童的血铅水平较郊区儿童为高。Milar 等[53]研究显示，母亲 IQ 低和家庭育儿环境欠佳的家庭的儿童血铅较高。沈晓明等[24]在上海的研究也发现母亲受教育程度低、从事体力劳动的儿童血铅较高。所有这些能使血铅较高的因素如家庭低收入、家庭育儿环境不良、母亲 IQ 低下、母亲受教育程度较低和母亲从事体力劳动等本身就是儿童智能发育的不良刺激因素。因此完全有理由相信，血铅和 IQ 间并无直接的联系，只不过两者都是母亲受教育程度低和 IQ 低下等家庭社会不良因素作用的结果。

第二，铅暴露到何程度开始能够影响儿童的智能发育？

这是一个剂量—效应关系问题。由于铅对发育的损害并不是一种即时效应，而有一定的发展过程，因此，如果要以某一时点的回顾性研究揭示铅和发育的关系，首先要确定一个能够反映过去一段时间铅暴露的状况的示标。齿铅含量在理论上能表示既往的铅积蓄史[54]，但是目前的分析方法尚不够灵敏，不易质量控制，取样也不够方便[51]。血铅水平只能反应近期（约 35 天）的铅暴露状况[55]，因此，某一时点的血铅水平往往不等于造成当时发育状态的血铅水平，只有连续多点观察铅和发育的变化过程，才能正确判断铅暴露和发育之间的剂量—效应关系。

第三，铅对发育的损害是否可能逆转？

回顾性研究反映的是某一时点的铅与发育的关系，对发育损害随着血铅水平和时间的变化而变化的规律无从发现。动态观察铅和发育的变化是摸索这种规律，从而判断铅毒性所致的发育损害是否可能逆转的唯一可靠方法[41]。

第四，铅对发育的损害是否与年龄有关？

不同脑发育时期受铅毒性的影响可能会产生不同的发育后果。动物实验已经表明，铅对行为的影响受年龄因素的影响[56]。Shaheen 等[57]在人体的研究也发现儿童在 24 个月前受铅暴露容易表现为语言方面的功能障碍，在 24～36 个月时铅暴露主要引起视觉-空间辨别能力的障碍。回顾性研究也可以进行这方面的探索，但只能在每一时间层面上作分别的研究，结果易受到个体间反应不同的影响。而前瞻性研究能跟踪每一个体自出生到生后数年的铅暴露和发育状况，易于得出不同年龄时铅毒性引起不同行为表现的结论。

不难看出，上述问题是可能通过前瞻性研究得到回答的。

80 年代早期，有 4 个研究小组在美国波士顿市、辛辛那提市、克利富兰市和澳大利亚的皮里港市，同时展开了有关铅对儿童发育影响的前瞻性研究。为了使研究结果保持良好的可比性，4 项研究采用几乎相同的研究方案。考虑到研究对象的年龄越小，中枢神经系统的发育越迅速，对铅毒性也越敏感，所以选择以胎儿为对象，以能更客观、更灵敏地反映铅的毒性作用。4 项研究均以脐血或/和母孕期血铅水平作为胎儿期铅暴露的示标。小儿在出生后不同的年龄阶段定期动态观察血铅水平，并作发育评价。在控制掺杂因素后观察血铅和发育间的关系及其变化规律。

波士顿研究[58～67]的研究对象为 249 名儿童，脐血铅水平为 0～1.207μmol/L（平均 0.314μmol/L），以<0.145μmol/L 为低铅组，0.290～0.338μmol/L 为中铅组，0.483～1.207μmol/L 为高铅组。研究对象在 6、12、18、24、57 个月和 10 岁时进行血铅测定，同时进行发育评价（24 个月前用 BSID，57 个月时用麦卡锡儿童能力量表，10 岁时用 WISC 修订版和 Kaufman 教育成就测验）。研究结论：①在 6～24 个月，BSID 中的精神发育指数（mental developmental index，MDI）与脐血铅水平间始终存在着负相关，在中等社会阶层以下的儿童，相关性更好；②MDI 与随访当时的血铅水平无明确相关性；③57 个月时麦卡锡量表上的总认知指数（general cognitive index，GCI）和 24 个月时的血铅水平呈负相关；

④10 岁时的 IQ 和学业成就仍和 24 月龄时的血铅水平呈负相关。

皮里港研究[68~72]的对象是 723 名儿童，脐血铅均值为 0.401μmol/L。在 6、15、24、36、48 个月和 7 岁时进行血铅测定，24 个月时以 BSID、48 个月时以麦卡锡量表、7 岁时用 WISC 修订版评价发育。研究结论：①2 岁时的 MDI 并不与脐血铅水平和母孕期血铅水平相关；②4 岁时 GCI 与生后血铅水平积分均值呈负相关；③7 岁时 IQ 与生后血铅水平积分均值呈负相关。

辛辛那提研究[73~81]的对象是 305 名儿童。脐血铅均值为 0.304μmol/L，母产前血铅水平为 0.386μmol/L。在 3、6、12、24、39、48、60、72、78 个月时测定血铅和进行发育评价。研究结论：①3、6、12、24 个月时 MDI 和产前的血铅水平呈负相关，而与随访当时的血铅水平不相关；②在 39 个月时，Fluarty 语言筛查测验与产前的血铅水平呈负相关；③在低收入家庭的儿童，4 岁时 Kaufman 儿童评价量表的等分与新生儿 10 天时的血铅水平呈负相关；④出生后铅暴露损害中枢听觉处理能力；⑤5 岁时 Kaufman 儿童评价量表的得分与生后第 4 年血铅均值呈负相关；⑥生后铅暴露与 IQ 呈负相关。

克利富兰研究[82~85]的研究对象是 359 名儿童。母产前血铅水平为 0.130～1.100μmol/L（均值 0.314μmol/L），脐血铅水平为 0.125～0.709μmol/L（均值 0.280μmol/L）。6 个月、2 岁、3 岁时和 4～10 岁时随访血铅和发育。结论：①新生儿软性神经系统体征和血铅水平呈正相关；②6 个月时 MDI 和心理运动发育指数 (psychomotor developmental index，PDI) 与母产前血铅水平呈负相关；③无其它产前和产后血铅水平与发育方面的相关关系发现。

在上述 4 项研究中，也得出一些铅暴露和发育间的数量关系。波士顿研究发现脐血铅水平 0.483～1.207μmol/L 者（与< 0.145μmol/L 者相比）在 6～24 月龄时 MDI 下降 4～8 分。2 岁时血铅水平从 0.145μmol/L 上升到 0.965μmol/L 能使 57 个月时 GCI 下降 6 分。2 岁时血铅上升 0.483μmol/L，在 10 岁时的 IQ 下降 6 分。辛辛那提研究发现在母产前血铅水平 0.048～1.303μmol/L 范围内，血铅水平每上升 0.483μmol/L，在 3 个月和

6个月时MDI下降6～7分。并发现12个月时的MDI与10天时的血铅水平相关。克利富兰的研究主要发现母产前血铅水平与新生儿软性神经系统体征和6个月时的MDI、PDI有关。皮里港的研究没有发现产前铅暴露对2岁时的发育有关，但生后头4年血铅累计指数从0.483μmol/L上升到1.448μmol/L，能使4岁时GCI下降7分、7岁时的IQ下降4～5分。

除了这4项研究外，还有其它一些前瞻性研究报道。悉尼研究[86,87]的研究对象是318名儿童，母分娩时平均血铅水平0.449μmol/L，脐血铅水平0.391μmol/L。6、12、18、24、30、36、42、48个月时随访血铅和发育。结果无产前和产后血铅水平与发育方面的相关关系发现。上海市的研究参照上述研究方法，发现脐血铅水平与3个月时的MDI和PDI呈负相关[88,89]，与6个月时的MDI呈负相关，但脐血铅水平与婴儿发育的相关性在1岁以后不复存在[90]，推测此可能是由于生后对发育的影响因素变得更加复杂，铅的作用被掩盖的缘故。

还有一些前瞻性研究，研究了铅对发育的远期影响和铅毒性作用的可逆性。Needleman等[91]在11年后随访132名1979年报道的研究对象，当时的研究发现，儿童神经行为功能和齿铅水平呈负相关。在11年后对这群已经成年的研究对象再次进行心理行为发育评价时发现，其成年后的发育状态仍然与11年前的齿铅水平相关。早年齿铅水平高于20mg/kg的儿童与齿铅水平低于10mg/kg的儿童相比，在小学期间辍学的危险性增加7.4倍，阅读困难的危险性增高5.8倍。早年齿铅水平较高的儿童在高中学习阶段，班级中的成绩较差、缺课较多、词汇量较小、眼-手协调能力较差、反应时间较长。血铅水平还与违纪行为的多少成正相关。由此，研究者认为，儿童时期铅暴露对中枢神经系统的影响一直可持续到成年时期。沈晓明等[92]在上海的研究发现，居住和就读于某冶炼厂附近的儿童在脱离铅污染环境3年后，虽然血铅水平已经回落到普通水平，但其在眼-手协调能力和精细动作方面的发育依然落后于未经铅暴露的同龄儿童，落后的程度与当初的血铅水平有关。这提示，脱离铅污染环境后，血铅水平可能很快

回落，但铅对心理发育的影响在短期内不能完全恢复。

通过这些前瞻性研究，可以得出一些初步的结论：

第一，血铅水平在 0.483μmol/L 左右时即能对发育产生危害。正是由于这一结论，美国 CDC 于 1991 年将儿童铅中毒的标准降至 0.483 μmol/L。

第二，铅对儿童发育的毒性作用可持续至成人，似在短期内不易逆转。

第三，儿童的发育状况与儿童在出生时甚至产前的血铅水平有一定关联。这能在一定程度上支持血铅升高在先、行为发育改变在后的推断，即铅可能是发育改变的原因。

三、临床流行病学研究中应该注意的几个方法学问题

要研究儿童铅中毒是否在一个国家、一个地区乃至一个社区对儿童健康构成威胁，临床流行病学调查是首先必须要进行的一项工作。这项工作需要回答 2 个问题，第一，被调查儿童的血铅水平有多高；第二，这样的血铅水平是否会对儿童健康（主要是智能发育）产生影响。其中，铅对智能的影响是关键，也曾经是(或许目前还是)争议的焦点。虽然多数在各国进行的研究得出基本一致的结论，但也有不同的研究结果存在。除了可能的种族差异外，研究结果的差异主要是由于方法学上的差异引起的。

（一）研究对象的选择和抽样误差

早期的研究以临床病例或筛查发现的病例为研究对象。虽然许多研究[3~8,13]均注重设立与实验组儿童家庭和社会背景相近的同龄儿童作为对照组，但仍然存在有 2 个方面的问题：第一，临床病例中往往存在家长急于求治的一些因素，如出现明显的铅中毒症状等。有的病例本来就以“反应迟钝”或“多动”就诊，经血铅测定后发现血铅升高而纳入实验组，这样，无疑在研究对象的选择过程中就不知不觉地、人为地增加了假阳性因素。第二，如果是通过筛查发现的病例，去就诊的儿童较多的是除了血铅过高外还有家长认为可能与血铅增高有关的因素，如学习不良、行为

问题，而那些血铅虽高但躯体和精神健康状况均佳的儿童往往被家长忽视而不去就诊，纳入实验组的可能性相对较小。这些是临床型研究很难避免的研究对象选择过程中的偏差。

以居住于特定铅污染环境（多数为冶炼厂附近）儿童为研究对象的流行病学研究中，研究对象是居住在工业污染区的儿童。由于这部分儿童往往是从事体力劳动为主、SES 较低的家庭等的人群，而研究已经证明，这部分人群恰恰是对铅毒性作用最敏感、易感性最高的人群，在这样的人群中，铅暴露与智能发育的关系相对更为密切[33,93]。不难推断，这类研究可能过高估计了铅暴露对儿童智能发育的重要性。

在总体人群的研究中，抽样的代表性更是事关研究成败的关键问题。有些方法虽能在理论上保证很小的抽样误差，但在目标样本确定后，往往会有一些研究对象因为家长的不合作而退出研究。据研究[94]认为，在退出研究的对象中，父母文化程度和家庭 SES 较低的儿童占有多数比例，其平均血铅水平也比最终留在研究对象中的儿童为高。这使得实际研究的对象是受铅毒性较小、易感性较低的人群，这样的研究相对不宜得出阳性结果，容易低估铅毒性的危害。在纵向研究的随访过程中也会出现类似的情况，家庭 SES 较高、躯体和精神健康状况较差的儿童相对不会失访（中途退出研究），这样的偏差也容易影响最终研究结果的可信性。在一些关于齿铅的研究中，牙齿标本的收集有赖于儿童自愿供出脱落的乳齿，但是，Smith 等[32]的研究发现，一些行为异常和认知障碍的儿童常常不愿提交脱落的乳牙供研究用。此外，齿铅测定必须要有完整的脱落的乳牙，但在一些低收入家庭儿童，由于未能得到正常的口腔保健，龋齿的患病率高，他们提供的牙齿往往因为是龋齿而不能进行铅含量测定，这些因素均使得相当数量的低 SES 和发育障碍儿童因这些非正常原因而未能进入研究对象的行列，导致抽样误差。在关于血铅的研究中也有类似问题，Silva 等[95]研究发现，社会家庭背景的差异会影响儿童接受静脉穿刺（取血标本进行血铅测定）的意愿，同时，接受和拒绝抽血两组儿童的行为表现也不一样，拒绝抽血的儿童有较多的行为问题。

在选择研究对象或抽样时，除了需考虑上述复杂的社会因素外，当然也必须考虑医学因素的作用。在有关智能发育的研究中，为了尽可能地减少可能的掺杂因素，在选择研究对象时必须设立一定的选择标准，以保证本身存在一些影响智能发育医学因素的儿童被排除在研究对象之外。WHO 曾经建议，在有关铅与 IQ 的关系的研究中，下列情形之一不宜作为研究对象：①出生体重低于 2 000 克；②母亲报告小儿出生时有青紫；③出生后小儿在母亲出院后 10 天或 10 天后方才出院；④母亲怀孕期有酗酒、药物滥用史和癫痫发作史；⑤母亲怀孕期曾感染风疹病毒；⑥小儿曾患有中枢神经系统疾病；⑦曾有严重颅脑外伤史；⑧曾患明确的运动、感觉障碍性疾病或其它确诊的慢性疾病；⑨孩子的父母已离婚或父母中有一位已去世[96]，这一标准值得研究时借鉴。

（二）掺杂因素的控制和统计学处理

从上述讨论中可以看出，在如此复杂、涉及许多社会和医学因素的流行病学研究中，要确保抽样误差小到可以不予考虑的程度，实在是非常困难的；在多数情况下，要完全按照人口和家庭社会因素配对设立对照组也是不现实的。一个比较可行的补救办法，是在资料分析过程中寻找出实验组和对照组间、或在样本和总体间可能存在偏倚的因素（掺杂因素），然后用统计学的方法控制或校正这些因素，再进行比较和分析，以此保证结果的可信和客观。例如，根据血铅水平将某一样本分为高铅和低铅两组，一般来说，高铅组中低收入家庭的儿童较多、父母 IQ 较低的儿童较多；而在低铅组中高收入家庭的儿童较多、父母 IQ 较高的儿童较多。直接比较两组的 IQ 显然是不合理的，因为事实上高、低铅组中除了血铅因素外，还有其它因素（即掺杂因素，在这一实例中是家庭收入、父母 IQ）能够促成高铅组儿童 IQ 低于低铅组的结果。合理的统计分析方法是先以其它的一些统计学方法（如多元协方差分析）校正高、低铅的家庭收入、父母 IQ 等掺杂因素到等同，然后再比较两组的 IQ 差别。Smith[97]认为统计学设计和掺杂因素控制方面的差异，是许多有关铅与 IQ 的研究得出不同研究结果的最主要原因。

掺杂因素的确是首要的问题。早期的研究（如[5,6,10]等）是根据传统的心理学研究结果和根据经验自行确定掺杂因素，最多被作为掺杂因素而控制（或配对）的是父母的IQ（特别是母亲IQ），因为许多研究已经证明父母的IQ不但能反映儿童IQ的遗传趋势，也能在一定程度上反映儿童所处的家庭环境的优劣。早年有些研究仅仅控制母亲IQ一项，其原因之一是在计算机和数理统计应用软件尚不普及的70年代，要进行两项以上因素的控制和校正，在计算上有极大的困难。这种情况往往使掺杂因素控制不足(under-controlling)，一些有意义的因素得不到充分校正。后期的研究[23,30,58,73]往往通过设计一份非常详尽的问卷，从中得到所有关于儿童的人口和家庭社会方面的信息，通过比较研究对象高、低铅两组的人口和社会家庭变量或以这些变量作关于血铅或IQ的多元回归分析，寻找出在高、低铅组间分布偏倚的变量作用掺杂因素，由于这项分析是建立在本研究对象基础上的，所寻找出来的掺杂因素具有针对性，应该较为合理。但是，在这些寻找出来的掺杂因素内部之间（如SES和父母受教育程度、父母职业等）往往存在相关性，如果将所有这些因素一并作为掺杂因素控制，会出现掺杂因素控制过度(over-controlling)，反而徒增分析过程中变量间的干扰，降低自由度和降低分析的敏感度[97]。如果能以多元逐步回归分析模型撇开因素间的相互作用，寻找出对血铅影响有独立作用的变量作为掺杂因素，在理论上能避免掺杂因素控制过度的问题。但在实际操作过程中，由于各社会因素间的关系过于复杂，同时受到问卷设计严密性和科学性的影响，仍会出现预想不到的结果（如一些在理论上毫无作用的变量被引入方程等），使研究者处于两难的境地，这需要根据实际情况进行判断和处理，是研究方法学上最困难之处。

（三）关于反映铅负荷示标的确定

目前为止的研究有三类示标被用来反映人体铅暴露的状况，即血铅、齿铅和发铅。虽然也有一些研究报道认为发铅和儿童发育间存在明确的相关关系[98~104]，但由于发铅水平容易受到外来物的污染，一般认为不能反映真实的铅负荷状态[105]。齿铅除了上

面述及的实验测定方面方法学上、质量控制和取样方面的困难[51]和容易引起抽样方面的偏倚外[32]，由于不同部位、不同种类牙齿的含铅量均不同[32]，其实用价值也受到严重质疑。虽然血铅仅仅能反映最近 1 个月左右时间的铅暴露状况，但由于在多数情况下儿童是处于稳定的暴露状态，血铅对判断儿童的铅负荷仍有其他示标无法替代的价值。关于对这些铅负荷示标的评价，在第八章第一节中有详细叙述。

（四）关于反映发育示标的确定

不同的研究选用不同的量表和工具对儿童发育水平进行评价，量表的选用根据研究对象的年龄和研究者个人习惯和偏好而定。目前的研究也未发现选用不同的量表和工具会对研究结果产生影响，但无论选用哪种量表，必须注意：①量表必须是经过当地标准化的；②测量者（心理测量师）必须盲于血铅测定结果，至少在测量之前不被告知被测儿童的血铅水平，以减少可能的主观影响因素。

（五）铅暴露与儿童发育关系研究结果的解释

和其他许多综述性文献一样，为了表达上的方便，在本书中常常以阳性结果和阴性结果来指高、低铅组间 IQ 差别有显著的统计学意义和没有显著的统计学意义（或者是血铅和 IQ 的相关关系有显著的统计学意义和没有显著的统计学意义）。这里所说的统计学意义是指 $P<0.05$，这是一个概率论上的概念，指的是目前的这种差别来自抽样误差的可能性小于二十分之一。因此，若两组间差别的 P 值等于 0.055 或0.060，虽然将其归类为阴性结果，但并不意味着铅对 IQ 没有作用[106]。

据大致估计，目前大约有 220 项研究探讨高、低铅组 IQ 的差别，从统计学意义上来说，如果铅暴露对 IQ 没有任何作用，这 220 项研究中应该有 110 项左右得到的结果是高铅组 IQ 低于低铅组，另 110 项左右是高铅组 IQ 高于低铅组。但是事实上，至今为止，几乎没有研究得出“高铅组 IQ 高于低铅组”的结论。这一结论本身说明，从所有这些研究的总体上来看，存在着“高铅组 IQ 低于低铅组”的强烈趋势。因此，严格地说，简单地将这些研究结果

归类为阳性结果和阴性结果是不合理的[106]。

四、关于动物实验的研究

许多动物实验研究已经在大鼠、小鼠和猴子身上证实了铅暴露对学习能力的影响[97]。和临床流行病学研究相比，利用动物实验进行铅对神经心理行为发育的研究有其独特的优点。首先，动物实验没有社会环境因素的干扰，而这在有关儿童发育的研究中是最难控制、也是最关键的因素，采用纯种动物进行研究还能基本排除个体间遗传因素的影响。其次，由于动物的铅暴露剂量（外剂量）完全在人为的控制中，便于进行在毒理学研究中非常关键的剂量-效应分析。再次，动物实验也是研究铅神经毒性机制的唯一可行的方法。但是，应该注意的是，动物实验并不完全等同于人体的研究。

第二节　铅对儿童生长的影响

铅中毒对儿童体格生长影响的报道首次见于 20 年代[107]，亚临床高水平铅暴露对小儿体格生长的影响的研究始于 70 年代。Mooty 等[108]测量 21 例血铅在 2.413～3.861μmol/L，但无铅中毒临床表现儿童的身高，并以 26 名血铅 0.483～1.207μmol/L 的儿童作为对照，发现虽然两组儿童的体重和能量摄入均无差别，但高铅组平均身高在 32 百分位，而对照组在第 41 百分位，两组差别显著。Johnson 等[109]对 12 名血铅在 2.413～3.233μmol/L，无症状儿童进行体格测量调查，发现平均身高在第 26 百分位，体重在第 42 百分位。80 年代的观察表明，不但上述水平的铅暴露对儿童体格生长有影响，较低水平铅暴露的儿童同样有体格生长的落后。Schwartz 等[110]利用美国 NHANES Ⅱ 资料分析了 2695 名 6 个月至 7 岁儿童的血铅与体格生长的关系，发现在 0.241～1.689μmol/L范围内，血铅与身高、体重及胸围间存在着有统计学意义的负相关，且这种关系完全独立于性别、种族、食物中蛋白质含量、总能量、红细胞压积及转铁蛋白水平对生长的影响。Angle 等[111]也发现血铅水平高于 1.448μmol/L 的儿童与对照组儿童相

比，生长明显落后。Biothoney[112]从另一角度作了探讨，他比较了生长迟缓的和正常儿童的血铅水平，发现前组儿童血铅均值1.094±0.497μmol/L，后组为0.692±0.262μmol/L，两组差别有极显著意义，因而认为，铅暴露可能是导致小儿生长迟缓的原因。

在国内，也有类似的研究报道。汪玲等[113]在上海市进行的研究发现，儿童的血铅越高，其身高、体重和胸围的标准化值（Z Score）有越低的趋势。经方差分析，血铅＜0.483μmol/L，0.483～0.965μmol/L，0.965～1.448μmol/L 和＞1.448μmol/L 4 组儿童身高和体重的差别达到有统计学意义的水平，其中身高与血铅的关系经多元逐步回归分析后仍有意义。血铅每上升0.483μmol/L，身高将降低 1.3cm。沈晓明等[114]研究发现，血铅水平高于 1.207μmol/L 者身高和体重明显落后于相对低铅的儿童；另一方面，在该调查中发现，体格生长落后的儿童，其血铅水平明显高于正常对照儿童，推断在该调查区域内，血铅过高可能是儿童体格生长落后的原因之一。

在前瞻性研究方面，有 3 项研究的结果值得引起注意。Shukla 等[115]通过对 260 名儿童产前和产后的前瞻性调查发现，胎儿期铅暴露能导致婴儿时期体格生长的落后，但如果能够防止在生后继续暴露于有铅环境的话，这种不良影响在生后是可以逆转的。如果产前和婴儿期的血铅水平均超过 0.372μmol/L，将对生长有不良影响。孕妇血铅水平高于 0.372μmol/L，其子代在 3～15 个月间血铅上升 0.483μmol/L 的话，那么，在 15 个月时的身长要较对照组差 2cm。这种差别完全独立于营养状态和家庭社会因素的影响。Lyngbye 等[116]在丹麦将儿童根据齿铅水平分为高铅和低铅组。在6～10 岁监测生长情况，在考虑了社会家庭和健康营养因素后，铅齿水平和体格生长间有明显的负相关关系，这种作用在相当于血铅水平仅仅只有 0.290μmol/L 时即存在。Huseman 等[117]研究 12 例血铅水平在 1.979～3.475μmol/L、且身材矮小的铅中毒儿童，其生长速率为 5.8cm/年。在进行驱铅治疗后，血铅水平下降到0～1.593μmol/L，生长速率提高到 11.0cm/年。此说明，铅毒性确实与儿童体格生长有关，铅对体格生长的影响可能是可逆的。

第三节　铅对听觉和视觉发育的影响

听觉和视觉发育障碍常影响儿童对客观事物的感知能力，与儿童的生长发育和学习能力有密切的关系。一系列基础和临床、动物和人体的研究已经证明，铅毒性作用也影响儿童的听觉和视觉发育，这可能是除智能因素外，铅中毒引起儿童学习困难的又一原因。

一、铅对听觉发育的影响

最早在对职业性铅中毒工人的研究中发现铅对听力的损害。听力的损害发生在血铅水平 3.378μmol/L 以上[118]。此后相继有不少在低水平铅暴露儿童的研究报道。Robinson 等对 3～7 岁儿童的研究发现，儿童对 2000Hz 的声音信号的听阈和血铅水平呈非常好的线性关系，血铅水平越高，听阈也越高[119]。但是，Otto 等[120]在年龄稍大的 6～12 岁儿童未能发现类似结果。在美国 NHANES Ⅱ 中，通过对约 3 000 例 4～19 岁儿童的研究，发现在以 500Hz、1 000Hz、2 000Hz 和 4 000Hz 的声音信号刺激下，左右两耳的听阈均与血铅水平呈有统计学意义的正相关，对右耳的影响略大于对左耳的影响。这首次以翔实的资料证明了儿童血铅水平在1.207μmol/L以下的低水平铅暴露会对听力产生不利的影响[121]。

Otto 等[120]用脑干听觉诱发电位（brainstem auditory evoked potential，BAEP）研究铅对听觉的影响。研究发现，6～12 岁儿童的血铅水平和 BAEP 中 Ⅲ 波和 Ⅳ 波的潜伏期有高度的相关性，有铅中毒史和血铅较高的儿童，潜伏期较长。在另一项独立的研究中，也得到了相似的结果[119]。Holdstein 等[122]比较铅暴露儿童与非铅暴露儿童、铅作业工人和非铅作业工人，发现无论在成人和儿童铅暴露者，BAEP 的潜伏期明显延长。

有一些前瞻性研究发现铅毒性作用还影响中枢听觉信息处理能力。Dietrich 等[78]发现产前铅暴露的儿童在 5 岁时，用听觉处理障碍筛查测验进行评价时发现，其中枢听觉能力逊于没有产前铅

暴露的儿童。

二、铅对视觉发育的影响

大约在80年前，研究者发现症状性铅中毒可以产生一系列视觉病理的改变，和一系列视觉方面的临床表现，如弱视、失明、视神经炎和视神经萎缩、眼肌瘫痪，也有一些表现为较轻的临床症状。以后发现某些较轻的表现有时在血铅水平并不十分高时即能发现[119]。已经有充分的研究表明铅毒性作用影响视网膜的结构和功能，也可能选择性损害视杆细胞的功能和与此有关的暗适应功能[123]。但迄今为止，有关铅暴露对视觉功能影响的人体研究尚不多见。

参 考 文 献

1 Byers RK, et al. Late effects of lead poisoning on mental development. Am J Dis Child, 1943, 66：471

2 Yule W, Rutter M. Effect of lead on children's behaviore and cognitive performance: A critical review. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 211－259

3 de la Brude B, et al. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? J Pediatr, 1972, 81：1088

4 de la Burde B, et al. Early asymptomatic lead exposure and development at school age. J Pediatr, 1975, 87：638

5 Rummo JH. Intellectual and behavioral effects of lead poisoning in chidren: [dissertation]. Personal communication. 1976

6 Rummo JH, et al. Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. Arch Environ Health, 1979, 34：120

7 Kotok D. Development of children with elevated blood lead levels: a controlled study. J Pediatr, 1972, 80：56

8 Kotok D, et al. Cognitive evaluation of children with elevated blood lead levels. Am J Dis Child, 1977, 131：791

9 Perino J, et al. The relation of subclinical lead level to cognitive and senso-

rimotor impairment in black preschoolers. J Learn Dis, 1974, 7 : 616

10 Shapiro IM, et al. Dentine lead concentration as a predictor of neuropsychological functioning in innercity children. Biol Trace Elem Res, 1984, 6 : 69

11 Marecek J, et al. Low-level lead exposure in childhood influences neuropsychological performance. Arch Environ Health, 1983, 38: 355

12 Odenbro A, et al. Functional disturbances in lead exposed children. Ambio, 1983, 12 : 40

13 Molina G, et al. Psychological alterations in child ren exposed to a lead-rich home environment. Bull Pan Am Health Org, 1983, 27 : 186

14 Lansdown RG, et al. Blood lead levels, behavior and intelligence: A population study. Lancet, 1974, 1 : 538

15 Landrigan PJ, et al. Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter. J Pediatr, 1976, 89 : 904

16 McNeil JL, et al. Evaluation of long-term effects of elevated blood lead concentrations in asymptomatic children. In: Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Environmental Pollution (Vol 2) : Proceedings of International Symposium. Luxenberg: Commission of the European Communities, 1974. 571—590

17 Muir WR. A review of studies on the effects of lead smelter emission in El Paso, Texas. In: International Conference on Heavy Metal in the Environment (Vol 3) : Symposium Proceedings. Toronto: University of Toronto Institute for Environmental Studies, 1975. 297—304

18 Ratcliffe JM. Developmental and behavioral functions in young children with elevated blood lead levels. Br J Prev Soc Med, 1977, 31 : 258

19 Winneke G, et al. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part Ⅰ : Pilot study. Int Arch Occup Environ Health, 1982, 51: 169

20 Winneke G, et al. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part Ⅱ : Extended study. Int Arch Occup Environ Health, 1983, 51 : 231

21 Winneke G, et al. Study on the determination of subclinical lead effects on the nervous system of Nordenham children with known prenatal expo-

sure. Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg, 1984, 59：215—229
22 Hatzakis A, et al. Blood lead and classroom behavior of children in two communities with different degree of lead exposure: evidence of a dose-related effect? In: Lekkas TD, ed. Heavy Metals in the Evnironment. Edinbrugh, England: CEP consultants, 1985. 334
23 Shen Xiaoming, et al. The adverse effect of marginally high lead level on intelligence development of child: A Shanghai study. Indian J of Pediatr, 1992, 59：233
24 沈晓明，等．铅对儿童智力发育的影响：单因素和多因素分析．实用儿科临床杂志，1991，6：271
25 Wang L, et al. Study of lead absorption and its effect on children's development. Biomed Environ Sci, 1989, 2：325
26 张 燕，等，接铅女工子女智商与血铅浓度等因素的逐步回归分析．中华劳动卫生职业病杂志，1989，7：135
27 俞倩仪，等，铅对儿童智力发育影响的多因素分析．中华预防医学杂志，1992，26：308
28 李国华，等，校园大气铅污染对儿童智商的影响．中华预防医学杂志，1992，26：322
29 付德学，等，环境铅污染对儿童智力和行为的影响．卫生研究，1993，22（增刊 4）：40
30 Needleman HL, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. N Engl J Med, 1979, 300: 689
31 McBride WG, et al. Blood lead levels and behavior of 400 preschool children. Med J Aust, 1982, 2：26
32 Smith M, et al. The effects of lead exposure on urban children: the Institute of Child Health/Southampton study. Dev Med Child Neurol, 1983, 25 (Supplement)：1
33 Harvey PG, et al. Blood lead, behavior and intelligence test performance in preschool children. Sci Total Environ, 1979, 40：45
34 Yule W, et al. The relationship between blood lead concentration, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. Dev Med Child Neurol, 1981, 23：567
35 Yule W, et al. Teachers' ratings of children's behavior in relation to

blood lead levels. Br J Dev Psychol, 1984, 2 : 295

36 Lansdown R, et al. The relationship between blood lead concentrations, intelligence, attainment and behavior in a school population: the second London study. Int Arch Occup Environ Health, 1986, 57 : 225

37 Yule W, Lansdown R. Lead and children's development: recent findings. In: Lekkas TD, ed. Proceeding on International Conference on Heavy Metals in the Environment (Vol 2) . Edinburgh, England: CEP consultants, 1983. 912—916

38 Schroeder SR, et al. Psychosocial factors, lead exposure, and IQ. In: Schroeder SR, ed. Toxic Substances and Mental Retardation: Neurobehavioral Toxiocology and Teratology. Washington DC: American Association of Mental Deficiency, 1987. 97—137

39 Schroeder SR, et al. Separating the effects of lead and social factors on IQ. Environ Res, 1985, 38 : 144

40 Hansen ON, et al. A neuropsychological study of children with elevated dentine lead level: Assessment of the effect of lead in different socioeconomic groups. Neurotoxicol Teratol, 1989, 11 : 205

41 Fulton MG, et al. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. Lancet, 1987, 1 : 1221

42 Silva FL, et al. Blood lead levels in 579 Dunedin eleven year old children. N. Z. Med J, 1986, 99 : 179

43 David OJ. Association between lower lead concentrations and hyperactivity in children. Environ Health Perspect, 1974, 7 : 17

44 David OJ, et al. Lead and hyperactvity: Lead levels among hyperactive children. J Abnorm Child Psychol, 1977, 5 : 405

45 David OJ, et al. Lead and hyperactivity: Behavioral response to chelation: A pilot study. Am J Psychiatry, 1976, 133 : 1155

46 Gittelman R, et al. Lead and hyperactivity revisited: An investigation of nondisadvantaged children. Arch Gen Psychiatr, 1983, 40 : 827

47 Gillberg C, et al. Heavy metals and neuropsychiatric disorders in six-year-old children: aspects of dental lead and cadmium. Acta Paedopsychiatr, 1982, 48 : 253

48 Youroukos S. Increased blood lead levels in mentally retarded children in Greece. Arch Environ Health, 1978, 33 : 297

49 Beattie AD, et al. Role of chronic low level lead exposure in the aetiology of mental retardation. Lancet, 1975, 1 : 589
50 Moore MR, et al. A retrospective analysis of blood lead in mentally retarded children. Lancet, 1977, 1 : 717
51 邓奋良,等,血铅含量与脑功能轻微障碍综合征．中华儿科杂志,1987, 25 : 338
52 Annest JL. Trends in the blood lead levels of the US population. In: Rutter M, Jones RR, eds. Lead versus Health. Chichester and New York: John Wiley and Sons, 1983. 33－58
53 Milar CR, et al. Contributions of the care－ giving environment to increased lead burden of children. Am J Mental Deficiency, 1980, 84 : 339
54 Steenhout A, et al. Lead accumulation in teeth as a function of age with different exposures. Br J Ind Med, 1981, 38 : 297
55 Rabinowitz M, et al. Kinetic analyses of lead metabolism in healthy humans. J Clin Invest, 1976, 58 : 260
56 Rice D. Lead-induced behavioral impairment on a spatial discrimination reversal task in monkeys exposed during different periods of development. Toxicol Appl Pharmacol, 1990, 106 : 327
57 Shaheen SJ. Neuromaturation and behavioral development: The case of childhood lead poisoning. Dev Psychol, 1984, 20 : 542
58 Bellinger DC, et al. Early sensory－ motor development and prenatal exposure to lead. Neurobehav Toxicol Teratol. 1984, 6 : 387
59 Bellinger DC, et al. Low－ level lead exposure and infant development in the first year. Neurobehav Toxicol Teratol, 1986, 8 : 151
60 Bellinger DC, et al. Correlates of low－ level lead exposure in urban children at 2 years of age. Pediatrics, 1986, 77 : 826
61 Bellinger DC, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med, 1987, 316 : 1037
62 Bellinger DC, et al. Low－level lead exposure, social class, and infant development. Neurotoxicol Teratol, 1988, 10 : 497
63 Bellinger DC, et al. Low－level lead exposure and early development in socioeconomically advantaged urban infants. In: Smith MA, Grant LD. eds. Lead Exposure and Child Development: An Internation Assessment.

Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 1989. 345—356

64 Bellinger DC, et al. Antecedents and correlateds of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. Environ Health Perspect, 1990, 89: 5

65 Bellinger DC, et al. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. Pediatrics, 1991, 87: 219

66 Bellinger DC, et al. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. Pediatrics, 1991, 87: 219

67 Bellinger DC, et al. Low-level lead exposure, intelligence, and academic achievement: A long-term follow-up study. Pediatrics, 1992, 90: 855

68 Baghurst PA, et al. The Port Pirie cohort study: Lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. Neurotoxicology, 1987, 8: 395

69 Baghurst PA, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years: The Port Pirie Cohort Study. N Engl J Med, 1992, 327: 1279

70 Wigg NR, et al. Port Pirie cohort study: Childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. J Epidemiol Commun Health, 1988, 42: 213

71 McMichael A, et al. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. N Engl J Med, 1988, 319: 468

72 Vimpani GV, et al. The Port Pirie cohort study: Cumulative lead exposure and neurodevelopmental status at age 2 years: Do HOME scores and maternal IQ reduce apparent effects of lead on Bayley mental scores. In: Smith MA, Grant LD, eds. Lead Exposure and Child Development: An Internation Assessment. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 1989. 332—344

73 Dietrich KN, et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. Pediatrics, 1987, 80: 721

74 Dietrich KN, et al. The neurobehavioral effects of early lead exposure. In: Schroeder SR, ed. Toxic Substances and Mental Retardation: Neurobehavioral Toxiocology and Teratology. Washington DC: American

Association of Mental Deficiency, 1987. 71—95

75 Dietrich KN, et al. Neurobehavioral effects of fetal lead exposure: The first year of life. In: Smith MA, Grant LD, eds. Lead Exposure and Child Development: An Internation Assessment. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 1989. 320—331

76 Dietrich KN, et al. Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. Environ Health Perspect, 1990, 89: 13

77 Dietrich KN, et al. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: The Cincinnati lead study cohort at age 4 years. Neurotoxicol Teratol, 1991, 13: 203

78 Dietrich KN, et al. Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: The Cincinnati lead study cohort at age 5 years. Neurotoxicol Teratol, 1992. 14: 51

79 Dietrich KN, et al. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. Neurotoxicol Teratol, 1993, 15: 37

80 Dietrich KN, et al. Lead exposure and the motor developmental status of urban 6-year old children in the Cincinnati prospective study. Pediatrics, 1993, 91: 301

81 Dietrich KN, et al. Contribution of social and developmental factors to lead exposure during the first year of life. Pediatrics, 1985, 75: 1114

82 Ernhart CB, et al. Intrauterine exposure to low levels of lead: The status of the neonate. Arch Environ Health, 1986, 41: 287

83 Ernhart CB, et al. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool development. Neurotoxicol Teratol, 1987, 9: 259

84 Ernhart CB, et al. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool development. Neurotoxicol Teratol, 1987, 9: 259

85 Ernhart CB, Greene T. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Language development. Arch Environ Health, 1990, 45: 342

86 Cooney GH, et al. Neurobehavioral consequences of prenatal low level ex-

posures to lead. Neurotoxicol Teratol, 1989, 11: 95

87 Cooney GH, et al. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. Dev Med Child Neurol, 1989, 31: 640

88 沈晓明,等. 脐带血铅含量与婴儿神经行为发育的关系. 中华预防医学杂志, 1996, 30 (2) : 68~70

89 沈晓明, 等. 胎儿期铅暴露对婴儿早期发育的影响. 中华儿科杂志 1996, 34 (4) : 136~138

90 Shen Xiaoming, et al. Prenatal low level lead exposure and infant development in the first year: A prospective study in Shanghai, China. Procedings on 96′ Shanghai International Symposium on Childhood Lead Poisoning Prevention, May 1996

91 Needleman HL, et al. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. N Engl J Med, 1990, 322: 83

92 沈晓明, 等. 铅对儿童心理发育的中远期影响. 临床儿科杂志, 1992, 10: 187

93 Winneke G, Kraemer U. Neuropsychological effects of lead in children: interactions with social background variables. Neuropsychobiology, 1984, 11: 195

94 Cox A, et al. Bia resulting from missing information: Some epidemiological findings. Br J Prev Soc Med, 1977, 31: 131

95 Silva PA, et al. A pilot study of blood lead levels, cognitive development, and behaviour problems in 579 Dunedin eleven year old children. Paper presented at Workshop on Lead Research, University of Auckland. Personal communication. 1985

96 WHO. consultation on monitoring of lead neurotoxicity. Executive summary. Dusseldrof: European regional programme on chemical safety, 1984

97 Smith M. The effects of low-level lead exposure on children. In: Smith MA, Grant LD, eds. Lead Exposure and Child Development: An Internation Assessment. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 1989. 3—47

98 Pihl RO, et al. Hair element content in learning disabled children. Science, 1977, 198: 204

99 Hole K, et al. Lead intoxication as an etiologic factor in hyperkinetic be-

havior in children: a negative report. Acta Paediatr Scand, 1979, 68: 759

100 Hansen JC, et al. Hair lead concentration in children with minimal cerebral dysfunction. Dan Med Bull, 1980, 27: 259

101 Capel ID, et al. Comparison on concentrations of some trace, bulk, and toxic metals in the hair of normal and dyslexic children. Clin Chem, 1981, 27: 879

102 Ely DL, et al. Aerometric and hair trace metal content in learningdisabled children. Environ Res, 1981, 25: 325

103 Thatcher RW, et al. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. Arch Environ Heatlh, 1982, 37: 159

104 Marlowe M, et al. Increased lead and cadmium burdens among mentally retarded children and children with borderline intelligence. Am J Ment Defic, 1983, 87: 477

105 US Environmental Protection Agency. Air quality criteria for lead. Research Triangle Park, NC: Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office; EPA report no. EPA-600/8-83/028aF-dF

106 Needleman HL. the current status of childhood lead poisoning. Neurotoxicology, 1993, 14: 161

107 Nye LJJ. An investigation of the extraordinary incidence of chronic nephritis in young people in Queensland. Med J Aust, 1929, 2: 145

108 Mooty J, et al. Relationship of diet to lead poisoning in children. Pediatrics, 1975, 55: 636

109 Johnson NE, et al. Diets and blood lead levels of children who practice pica. Environ Res, 1979, 18: 369

110 Schwartz J, et al. Relationship between childhood blood lead levels and stature. Pediatrics, 1986, 77: 281

111 Angle CR, et al. Increased erythrocyte protoporphyrins and blood lead: A pilot study of childhood growth patterns. J Toxicol Environ Heatlh, 1989, 26: 149

112 Biothoney WG. Elevated lead levels in children with nonorganic failure to thrive. Pediatrics, 1986, 78: 891

113 汪　玲，等．低浓度铅接触对儿童体格发育的影响．环境与健康杂志，

1989, 6: 33

114 沈晓明，等. 学前儿童血铅水平及其对生长发育的影响. 中华儿童保健杂志，1993，1: 27

115 Shukla R, et al. Effects of fetal and infant lead exposure on growth in stature. Pediatrics, 1989, 84: 604

116 Lyngbye T, et al. The influence of environmental factors on physical growth in school age: A study of low level lead exposure. In: Lindberg SE, Hutchinson TC. eds. Proceeding on 6th International Conference Heavy Metals in the Environment, New Orleans, 1987

117 Huseman CA, et al. Neuroendocrine effect of toxic and low blood lead levels in children. Pediatrics, 1992, 90: 186

118 Repko JD, et al. Critical review and evaluation of the neurological and behavioral sequelae of inorganic lead absorption. CRC Crit Rev Toxicol, 1979, 6: 135

119 Otto DA, et al. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. Neurotoxicology, 1993, 14: 191

120 Otto DA, et al. 5 year follow-up study of children with low-to-moderate lead absorption: Electrophysiological evaluation. Environ Res, 1985, 38: 168

121 Schwartz J, et al. Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. Arch Environ Health, 1987, 42: 153

122 Holdstein Y, et al. Auditory brainstem evoked potentials in asymptomatic lead-exposed subjects. J Laryngol Otol, 1986, 100: 1031

123 Fox DA. Visual and auditory system altenations folowing developmental or adult lead exposure: a critical review. In: Needleman HL. Human Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1991. 105—123

（沈晓明　颜崇淮）

第六章

妊娠期铅暴露对母婴健康的危害

妊娠期铅暴露对母婴健康均会造成危害。关于这方面的研究可追溯到1860年，Paul发现123名从事铅作业的妊娠妇女中，有73人的胎儿死亡，活产的50名婴儿中有35名也死于3岁以内。因此，英国有人一度将铅化物作为堕胎药使用。此后，Legge于1901年、Oliver于1911年、Hamildon等于1943年相继报道了从事陶瓷及冶炼业的女工自然流产和死胎的发生率较高，1944年Cantarow和Tnonper对此作了评述，指出铅可以造成妇女月经紊乱、不育症、自然流产、死产、早产、婴儿发育不良和死亡率增加等危害。当然，这些早期的报道主要是针对那些职业性高水平铅暴露。随着对铅毒性的认识和女工劳动保护条件的改善，目前这种妊娠妇女高水平铅暴露的情况已不多见。但随着现代工业和交通的发展，环境铅污染日趋严重，普通人群的低水平铅暴露对妊娠过程及其远期危害正日益受到重视，近十余年来对此已进行了一系列研究，结果表明：由于铅可通过胎盘，而处于快速发育中的胎儿对铅的毒性十分敏感，即使是低水平铅暴露，仍可损害胎儿及婴儿出生以后的生长发育，并且发现几乎任何血铅水平对胎儿都是有害的。

第一节　妊娠期铅暴露对妊娠过程的影响

研究表明铅具有生殖毒性、胚胎毒性和致畸作用，而且铅的

毒性作用存在剂量-效应关系。妊娠期高水平铅暴露可造成不孕、流产、胎儿畸形，即使是低水平铅暴露仍可影响宫内胎儿的生长发育进程，造成畸形、早产和低出生体重等危害。

一、妊娠期铅代谢的特点

妊娠是一个特殊的生理过程，妊娠期铅的代谢也有其特殊性。Alexander 等的研究发现，妊娠妇女的血铅水平要较孕前有所降低或明显降低，这可能是由于妊娠期血液的生理性稀释以及铅由母体向胎盘和胎儿体内转移的缘故[1]，因为观察表明，其间尿和粪便中铅的排泄并没有增加[2]。这一观点为辛辛那提的研究进一步证实，他们将孕期母体血铅用血细胞比容校正后，这种下降趋势就有所减轻[3]。转移到胎盘和胎儿体内的铅在胎盘及胎儿体内蓄积，蓄积的程度取决于母体的铅负荷。

铅在人体内主要分布在 3 个池，一是血液池，二是软组织池，三是骨池。铅在前 2 个代谢池的半衰期都很短，只有 20～30 天左右，然后蓄积在骨池中，骨池铅的半衰期长达 20～30 年，3 个池的铅虽然处于动态平衡中，但骨池铅一般不会发生显著的动员。Silbergeld 的研究表明，妇女只有在妊娠期和绝经期，会出现骨铅的大量释放[4]。

对胎儿来说，母体的铅负荷包括两方面暴露因素：其一是外源性铅暴露，这主要是指环境铅暴露，铅经消化道和呼吸道进入体内；第二是内源性铅暴露，主要指骨骼中的铅，因为人体内 95％的铅是蓄积在骨骼中，骨铅蓄积的量不仅仅决定于妊娠期间和妊娠以前的铅暴露水平，而且可能与其青少年甚至幼年时期的铅暴露程度有关。这均可能成为胎儿铅暴露的来源[1]。Rosen 等的研究发现，孕妇血中甲状旁腺素和 1，25-二羟维生素 D_3 水平显著增加，由于铅和钙在体内的代谢途径极其相似，结果母体在增加肠道内钙的吸收和骨骼中钙的动员的同时，也增加了铅的吸收和动员[2]，这和 Silbergeld 等的研究结果一致。其结果造成胎儿铅暴露水平的升高。

关于胎盘含铅量的测定，目前已有一些报告，由于胎盘主要

与母血及胎儿血接触，其铅的含量理应与血铅水平相当，但事实上多数测定结果表明，胎盘铅较血铅高。对此，Goyer 推测可能是因为在胎盘绒毛老化坏死时，铅伴随钙一起发生沉积所至[5]。Korpela 等发现，有时胎盘铅浓度较母亲血铅水平要高出许多，他认为胎盘高铅可能预示胎盘功能障碍。Ward 等于 1987 年报道，宫内发育迟缓胎儿，胎盘含铅量极高，是铅本身引起胎儿发育迟缓，还是高铅影响了胎盘的功能间接造成胎儿发育不良？对此，Mahaffey 认为胎盘中钙含量增加，不至于导致胎儿宫内发育迟缓，铅产生这种影响的可能性不大，也许是高铅本身对胎儿的影响[1]。

铅在胎儿体内分布于全身脏器和组织中（包括脑、肝、肾等），但主要蓄积在骨骼中。铅由母体向胎儿体内转运的速度与胎儿组织对钙等矿物质的需求量有关。Barltrop 的研究发现，胎儿组织中铅的量随孕龄的增大而增加，在妊娠中、后期，为了满足胎儿发育和骨骼钙化的需要，铅由母体向胎儿的转运也就随之增加[1]。

二、铅的胎盘转运

早在上个世纪，人们就已认识到铅能对胚胎及胎儿的生存产生不良影响，说明母一胎间存在铅转运。1969 年 Barltrop 在孕 12 周的胚胎组织中检测出铅，并发现以骨、肾和脑中为高[2]。近来一系列职业性和非职业性铅暴露的研究结果都显示，婴儿脐带血铅和母亲分娩时的血铅之间存在很好的相关性（$r=0.77\sim0.80$）[5]，脐带血铅水平相当于母亲分娩时血铅浓度的 85%～90%，证实了母-胎铅转运的存在。但母-胎之间物质交换的途径除了胎盘外，还有羊膜、羊水途径，那么铅的转运是通过哪一途径？Capenter 于 1974 年、国内学者丁训诚于 1986 年均采用了铅的放射性核素给孕鼠尾静脉注射，研究母-胎铅传递，结果都发现注射后 15 分钟内铅已经胎盘进入胎儿体内[6]，这表明铅的确是通过胎盘进行母-胎转运的。胎盘是胎儿从母体获取营养物质并排泄代谢产物的主要通道，它对转运物具有特殊的选择功能，如某些对胎儿有用的物质，它可以加强转运，有害于胎儿的物质则往往是一道屏障。人

类 4 层胎盘屏障中的最外一层合体滋养层细胞内，是金属硫蛋白的合成场所，金属硫蛋白可以与有害金属镉等结合，并阻止其进入胎儿循环，但对铅似乎缺少这样一个屏障，以致铅很容易通过胎盘进入胎儿体内[5]。不过，在大量有关母亲产时血铅水平与婴儿脐带血铅水平的调查表明，脐带血铅水平均低于母亲产时血铅水平。虽然大多数学者倾向于认为胎盘对铅可能缺乏屏障作用，但胎盘铅屏障究竟是否存在，目前仍无定论，有赖于对胎盘铅转运机制进一步深入研究。

关于铅是如何穿过胎盘进入胎儿体内的，Kelman 等的研究发现，铅从母体转运至胎儿的量与脐血流速度之间存在着线性关系，同时脐血铅水平接近于母亲分娩时的血铅水平，由此 Goyer 推断，铅是通过单纯扩散由母体进入胎儿循环的。但一般认为人体内依靠单纯扩散通过细胞膜的物质较少，比较肯定的只有氧气、二氧化碳等少数气体分子，Barltrop 认为铅是和钙紧密结合进入胎儿循环的，不过铅确切的胎盘转运机制尚有待进一步阐明[7]。

人类胎盘约在妊娠第 2 周末随胚泡植入子宫内膜而形成，从而开始母体与胎儿的营养交换，但胎盘循环要到胚胎第 5 周才开始。铅的母胎转运是从何时开始，现有的许多资料已证明妊娠中、后期存在着这样转运，Barltrop 的研究发现，在人类妊娠第 12 周的胚胎标本中检出铅。Borella 等[8]在孕龄小于 8 周的流产标本中检出铅，虽然其量与母亲血铅水平之间无相关，但由此可推断铅的胎盘循环或者说铅从母体向胎儿体内的转运，在胎盘形成之初就已经发生，甚至可能在胎盘循环建立以前就已经开始。

三、铅对胚胎及胎儿生长发育的影响

胎儿期是生长发育最为迅速的关键时期，从精子和卵子的结合到胎儿出生，经历了胚胎植入、细胞分化、器官形成、组织和器官的生长发育等过程。下面介绍有关铅对胚胎植入及胎儿生长发育的影响。

（一）铅对胚胎植入的影响

高水平铅对胚胎植入过程有抑制作用，可引起动物和人类的

不孕症。给受精的大鼠饮用含铅水，随着铅的浓度增加，妊娠率也逐步降低，平均每窝胎仔数也减少。Wide 将胚泡置于含铅介质中培养，发现胚泡的附着力和发育能力随介质中铅的浓度增加而降低，从而认为铅对着床过程具有抑制作用。Jacquet 等给予交配后的小鼠含铅饲料，结果见到胚细胞分裂受抑的现象；进一步研究发现，着床期间，铅处理小鼠的黄体发育很差，血浆中与妊娠有关的激素水平明显低于正常对照鼠。在此基础上，Wide 用电镜观察了妊娠 5～6 天小鼠胚胎的滋养层和子宫内膜，发现铅处理组动物滋养层细胞未能吸附在子宫内膜面上，认为铅抑制了子宫类固醇激素受体对卵巢类固醇激素的反应[6]。

在人类，由于植入前非常早的胚胎丢失不易被发现，中等水平或低水平的铅暴露也许对胚胎的植入过程有抑制作用，有关低水平铅暴露对人类胚胎植入过程的影响未见报道，不过伴随受孕而产生的绒毛膜促性腺激素，为这方面的研究提供了可能性[9]。

（二）铅对胎儿生存影响及致畸作用

妊娠头 3 个月对于快速发育中的胚胎或胎儿来说是关键时期，而且也是最为脆弱的时期。一般认为，此时如受到致畸因素的作用，可引起胎儿死亡或严重畸形，以后的致畸因素暴露则常导致微小畸形。

早期的一些研究提示：胚胎或胎儿期较大剂量的铅暴露，可引起流产、死胎、死产及畸形的发生。如 Paul 等 1860 年的研究证明：大剂量职业性铅暴露可致胎儿死亡。Levine 等[10]报告了一例 VACTEKL 综合征的病儿，其母亲有职业性铅接触史，前两胎自然流产，本次妊娠在孕 8 周时血铅浓度为 2.992μmol/L，停止职业性铅接触后，于孕 12 周、14 周及分娩时分别复查血铅为 0.724μmol/L、0.241μmol/L、0.241μmol/L，该患儿为女婴（染色体核型为 46，XX），足月分娩表现为多系统复杂畸形。Needleman 等[11]报告相对高铅组（血铅水平在 0.420～1.694μmol/L）先天性异常及微小畸形发生率，与对照组（血铅在 0～0.232μmol/L）相比，差异有显著性，这种差异完全独立于种族、妊娠年龄、既往妊娠史以及妊娠期酒精、咖啡、烟草等使用。

低水平的铅暴露，对胎儿致死、致畸作用目前各家研究结果不一。澳大利亚皮里港队列研究[12]显示：在 774 个完成随访的孕妇中，有 23 个发生自然流产，其中 22 个在相对高铅组（PP 组：母亲分娩时血铅均值为 0.512μmol/L），只有 1 个在相对低铅组（NP 组：母亲分娩时血铅均值为 0.367μmol/L）。740 个非双胞胎分娩的产妇中，11 个发生死产，其中 10 个是在 PP 组，死产与活产的比例，PP 组为 17.5/1 000，NP 组为 5.8/1 000，两组差异有显著性。该组研究还发现出生时有 40 个先天性畸形儿，在控制了可能的干扰因素后，畸形与母亲孕期的血铅水平不相关。美国克利夫兰[13]的研究显示，母亲血铅水平在 0.130～0.569μmol/L 时未发现畸形与血铅水平之间存在显著相关性。从上面的资料可以看出，铅对胚胎的致死、致畸作用存在剂量-效应关系。

（三）妊娠期低水平铅暴露对胎儿生长发育的影响

1. 与胎膜早破的关系[14]　Fahim 等最早于 1976 年报道了胎膜早破的发生，与母亲血铅水平及婴儿脐带血铅水平之间存在显著的正相关，而与胎盘或脐带组织含铅量无关。进一步研究发现，如果居住在工业污染区内，则发生胎膜早破的相对危险度(relative risk，RR）为 50.8。但以后的一些低暴露水平的研究（血铅水平均数在 0.483μmol/L 以下），胎膜早破与铅暴露水平的相关性未能被证实。1982 年 Lavery 的研究显示，尽管发生胎膜早破组血铅水平（均数：0.473μmol/L）较未发生胎膜早破组血铅水平（均数：0.458μmol/L）稍高，但两者差异无统计学意义。

2. 与早产的关系[14]　有关妊娠期低水平铅暴露与早产关系的研究报道较多，结果趋于一致，即孕期低水平铅暴露可以增加早产机会。Fahim（1976）的研究表明，居住在工业污染区（平均血铅水平＞0.676μmol/L）较居住在非工业污染区的孕妇，发生婴儿早产的 RR 值是 4.5。1986 年 McMichael 等研究发现，相对高铅组（血铅＞0.676μmol/L）与低铅组（血铅＜0.386μmol/L）比较，婴儿早产的 RR 为 4.4。Satin 等以血铅水平为0.241μmol/L作为分界线，将研究对象分为两组，结果相对高铅组婴儿发生早产的 RR 为 2.9。

3. 与孕周的关系　关于孕期低水平铅暴露与孕周的关系，尚无一致结论，但较多的研究倾向于铅暴露可缩短孕周。Dietrich 等的研究分析表明，在孕周大于 36 周的婴儿中，母亲产前血铅水平每增加 1 个对数单位，孕周将减少 0.46 周，澳大利亚皮利港的研究也得到相似的结果[9]。国内上海市儿科医学研究所最近完成的研究结果[15]表明，在研究对象的血铅水平 0.077～0.845μmol/L，均值 0.444μmol/L 时，控制了相关因素后，脐血铅水平每上升 0.483μmol/L 孕龄要缩短将近 1 周。但 Bellinger 于 1991 年报告的结果正好相反，血铅水平每增加 0.048μmol/L，孕周将延长 0.04 周。Factor-Litvak 等于 1991 年的研究得到了两个不同结果，产妇分娩时的血铅水平每增加 0.048μmol/L，孕周将延长0.02天；产妇分娩前的血铅水平每增加 0.048μmol/L，孕周将缩短 0.004 天[14]。

4. 对出生体重、身长和头围的影响　关于铅对婴儿出生体重的影响报道较多，多数结果表明，产前铅暴露可降低婴儿的出生体重。Bellinger 等[16]在 1979～1981 年间，对 4 354 名无职业性铅接触史的城市妇女，分娩时的脐带血铅水平和婴儿出生体重进行了研究，研究对象按血铅水平分为＜0.241μmol/L、0.241～0.478μmol/L、0.483～0.719μmol/L、≥0.724μmol/L 4 组，经多变量线性回归与多变量 Logistic 回归分析，控制了已知影响胎儿生长发育的多种干扰因素，并将出生体重用孕周做了校正，结果显示：脐血铅水平≥0.724μmol/L 组校正后的平均出生体重比其他 3 组低 80～100g，脐血铅水平每升高 0.048μmol/L，出生体重将降低 3g。随着脐血铅水平的升高，低出生体重儿、小于胎龄儿、宫内发育迟缓的发生率均增高，当分别计算各组的 RR，则前 3 组异常妊娠的 RR 几乎相等，而第 4 组低出生体重、宫内发育迟缓发生的 RR 至少增加 2 倍，小于胎龄儿则增加 50%。1988 年 Bornschein 等报告了类似结果，产前血铅水平每增加 1 自然对数单位，出生体重将减少 144g。辛辛拉提的研究认为，脐血铅水平每上升 0.483μmol/L 婴儿的出生体重将下降 300g，但 Factor-Litvak 等则报告产前血铅水平每增加 0.048μmol/L，婴儿的出生体重将增加 0.35g[9]。

有关铅对婴儿出生时的身长和头围影响的研究较少，辛辛拉提的研究认为，脐血铅水平每上升 0.483μmol/L，婴儿的身长将下降 2.5cm，皮里港的研究显示婴儿的头围将减少 0.3cm[9]，美国克利夫兰的研究则表明，在母亲血铅为 0.130～0.569μmol/L 水平时，采用回归分析对结果进行处理，发现婴儿出生时身长、头围与母亲分娩时的血铅水平无关[13]。

第二节　妊娠期低水平铅暴露的远期危害

妊娠期低水平铅暴露不仅可对胎儿的生长发育及妊娠结局产生不利影响，而且可影响婴儿出生以后的生长发育，为了解其对个体发育的远期危害，国外主要有 5 个单位进行了前瞻性研究，分别为美国的波士顿、辛辛拉提、克利夫兰和澳大利亚的皮里港、悉尼。

一、妊娠期铅暴露对婴儿出生后生长的影响

胎儿期低水平铅暴露对婴儿生长的影响，所见报道较少，目前仅见辛辛拉提 Shukla 等[17]对 260 名婴儿所进行的前瞻性研究，他们在控制了相应的干扰因素后发现，3～15 月婴儿身长的增长速度与同期的血铅水平呈负相关，但这种负相关仅发生在那些胎儿期铅暴露水平在均值以上的婴儿（产时母体血铅水平均值为 0.367μmol/L）。他们认为这提示铅暴露对胎儿的影响，如果伴随出生后持续较高水平的暴露，将会产生交互作用，影响婴儿身长的增长。另一方面，对于那些宫内暴露水平较高的婴儿来说，如果生后不再增加暴露水平，还是有可能赶上相应的体格增长速度。

二、妊娠期铅暴露对婴儿出生后发育的影响

由于胎儿期高水平铅暴露的致死、致畸作用比较肯定，加之人群中血铅水平高于 1.689μmol/L 的比例较小，所以胎儿期铅暴露对婴幼儿发育影响方面的研究，主要集中在较低铅暴露水平上（如＜0.724μmol/L）。由于低水平铅暴露时，铅对快速发育中的神经系统的毒性比较明显，所以人们更注重铅对神经发育影响的研究。

（一）妊娠期铅暴露对新生儿行为发育的影响

新生儿刚离开母体，较少受出生以后铅暴露及诸多不可避免的混杂因素的干扰，其结果更能反映妊娠期铅暴露与行为发育之间的关系，但目前资料较少，只见于克利夫兰 Ernhart 等的研究报道[18]，他们在婴儿出生后 24 小时采用 Brazelton 新生儿行为测定量表（NBAS）及 Graham-Rosenblith 新生儿行为发育测试量表中部分项目，对新生儿的行为发育进行评价，并与婴儿出生时母亲血铅水平（均数±标准差：0.313μmol/L±0.091μmol/L）及脐血铅水平（均数±标准差：0.282μmol/L±0.097μmol/L）进行相关回归分析。结果表明，三项 NBAS 异常反射的得分和神经软体征及肌张力得分，与母亲血铅及脐血铅水平相关，在排除可能的干扰因素后，新生儿神经软体征与婴儿脐血铅水平仍存在相关，提示胎儿铅暴露可能与新生儿紧张行为有关。

（二）妊娠期铅暴露对婴幼儿及以后神经发育的影响

波士顿的 Bellinger 等[19]对中等及中上阶层家庭 249 名婴儿，根据脐血铅水平将研究对象分为小于 0.145μmol/L、0.290～0.338μmol/L、≥0.483μmol/L 分为 3 组，用 Bayley 婴儿发育量表进行发育评价，并对数据进行多变量回归分析，结果婴儿精神发育指数（MDI）与脐血铅水平呈负相关，在校正了 12 项可能的干扰因素后，第 1 组与第 2 组差异不显著，第 3 组比第 1 组，MDI 在 6 月、12 月、18 月、24 个月分别低 4.3 分、5.8 分、6.7 分和 7.8 分，并且独立于婴儿生后的血铅暴露水平，但心理运动发育指数（PDI）与脐血铅水平则无显著相关。Bellinger 等[20]在 57 个月时对这组儿童再次随访，采用 McCarthy 儿童能力量表进行测定，结果其分值与脐血铅水平不相关，但与 24 个月时的血铅水平呈显著的负相关。波士顿的另一项[21]对 1923 名儿童的前瞻性研究表明，儿童 8 岁时出现行为异常及学习困难问题与出生时脐血铅水平过高有关。

辛辛拉提 Dietrich 等[22]的研究以 302 名新生儿母亲产前血铅（均数±标准差：0.391±0.179μmol/L）作胎儿期铅暴露水平的示标，预先选择了一些协变量，如种族、SES、家庭环境等，采用回归分析和结构平衡分析，结果显示产前铅暴露对 BAYLEY 婴儿

发育量表的MDI和PDI得分有直接和间接的影响，每增加1个对数单位的产前铅暴露水平（相当于0.483μmol/L），则会降低婴儿MDI约8分，但对PDI的影响较小。同时还发现男婴和SES较差家庭的孩子对铅的神经毒性损害更为敏感。258名儿童4岁时采用Kaufman儿童发育量表随访[23]，结果显示，量表中视觉空间、视觉运动的感觉整合功能分值，与新生儿生后10天血铅水平（n：302，均数：0.454μmol/L）呈负相关，与母亲产前血铅水平无显著相关，而这种负相关仅发生在那些贫穷家庭的孩子身上。5岁时再次随访[24]显示，右侧中枢听觉处理测试缺陷与产前、产后血铅暴露水平之间，存在有统计学意义的相关。

Ernhart等所进行的克利夫兰前瞻性研究[25]显示6个月时MDI与母亲产时血铅水平（均数±标准差：0.309μmol/L±0.092μmol/L）呈负相关。1岁及2岁MDI、PDI得分，1岁、2岁、3岁语言能力及4岁10个月的WPPSI测定分值与母亲及脐血铅水平经统计学处理均不相关。

澳大利亚皮里港的队列研究[26]结果显示，该组儿童在24个月时的MDI、PDI和4岁时的麦卡锡量表得分与母亲产前、分娩时及脐血铅水平之间不存在相关性，且相对高铅组、相对低铅组之间MDI、PDI得分亦无统计学差异。但7岁时采用Beery发育量表测试结果显示[27]，该组儿童视觉运动整合能力得分，与母亲产前血铅水平及婴儿出生以后的血铅水平均呈负相关，即使在调整了可能的掺杂因素后，这种负相关依然存在。悉尼的前瞻性研究[28]发现，母亲血铅水平在（0.439±0.063）μmol/L时，经4年的随访，未发现这种相关性。

（三）胎儿期铅暴露所造成神经损害的可逆性

从上面的资料来看，胎儿期铅暴露对婴幼儿生长发育的远期危害的确存在，即使母亲血铅水平在0.241～0.483μmol/L之间，仍可观察出铅对婴儿及儿童的不利影响，这种影响是否可以恢复呢？Bellinger等[29]的研究认为，那些产前铅暴露水平相对较高（脐血铅水平在0.483～1.207μmol/L）的儿童，在2岁时智测成绩要比产前暴露水平低（脐血铅水平小于0.145μmol/L）的儿童显

著落后，但到 5 岁时他们的神经发育可从早期的损伤中恢复或得到部分恢复，而这种 2～5 岁间的神经行为恢复的程度，与生后铅暴露水平及不同社会人口统计因素有关，即在那些胎儿期暴露水平较高的婴儿中，如果产后暴露水平不高，SES、家庭环境分值和母亲 IQ 值较高以及女孩，这种恢复将更为明显，否则认知能力缺陷的危险性将一直存在。Gilbert 等[30]在对灵长类猿的研究中发现，产前铅暴露的这种影响持续存在，甚至在年长时更为严重。McGivern 等[31]对啮齿类动物研究显示，产前铅暴露对子代生殖能力产生显著的影响，而人类这种影响是否存在有待进一步的研究。

第三节　铅对未成熟脑发育毒性的可能机制

关于铅对胎儿神经系统发育毒性，国内外已作了一系列研究，这些研究主要集中在胎儿脑为什么对铅的毒性更敏感，铅是如何通过血脑屏障，如何影响神经细胞的发育，铅对神经递质水平的影响等。

有研究显示，胎儿脑比发育成熟脑对铅的毒性作用更为敏感。由于铅能够通过胎盘，而发育中的胎儿血脑屏障尚未成熟，实验研究证实，胎儿时脑内未成熟的毛细血管内皮细胞对铅的毒性作用很少有抵抗力，允许水和包括铅等阳离子通过血脑屏障进入脑组织内，特别是进入星形胶质细胞和神经细胞内。Markovas 等的研究认为，铅可以激活未成熟鼠脑微血管内皮细胞内 PKC，影响细胞钙代谢，使毛细血管内皮细胞受损，通透性增加，血脑屏障破坏，这样铅便更易于进入脑细胞内。Holtzman 等的研究发现，发育成熟脑的星形胶质细胞内存在一种蛋白，可以和铅形成铅-蛋白复合体（包涵体），这样便可保护线粒体免受铅的损害。神经胶质细胞形成这种包涵体体的能力，仅在胎儿发育的后期才开始产生，新生儿期仍很微量，所以在胎儿早期，铅进入发育中的脑细胞与亚细胞结构，特别是与线粒体发生作用，影响细胞的能量供应，进入细胞内的铅，也可以与钙调蛋白或其它钙结合蛋白结合，竞争钙结合位点，这将影响包括神经递质释放的许多神经功能[5]。

实验研究表明，啮齿类动物长期低水平铅暴露，会损害神经网络的早期构建和后期的改造，这种影响往往发生在中枢神经系统发育的3个时期，即脑细胞的增殖、神经纤维的延伸和突触的形成，而突触形成的模式则与学习能力有关[32]。Cookman 等[33]的研究发现慢性低水平铅暴露，延缓未成熟脑中神经细胞粘附分子的发育，导致神经系统结构异常；Lagunowich 等的研究[34]显示，铅可通过竞争神经钙粘着蛋白(N-Cadherin)分子上的钙或锌的结合位点，扰乱神经系统的正常发育。

Widmer 等[35]的研究显示，孕鼠产前及产后低铅暴露，可造成子鼠28日龄时脑干5-羟色胺水平的显著下降，以及6日龄和28日龄子鼠脑干及纹状体5-羟吲哚乙酸水平的显著降低。国内的研究[36]发现，孕鼠低水平铅暴露，可造成35日龄时海马回乙酰胆碱水平的降低。Singh 等[37]对大鼠低水平铅暴露与神经毒性的研究发现，胎儿期及新生儿期铅暴露可以引起脑生化的改变，如去甲肾上腺素、γ-氨基丁酸水平和谷氨酸脱羧酶活性的下降，谷氨酸、谷氨酰胺等的活性增加，而对照组在5周龄时虽然接受同样水平的铅暴露，但脑中儿茶酚胺和氨基酸的水平没有受到影响。这说明处于快速发育中的胎儿脑更容易受到铅的损害。

第四节　妊娠期铅暴露对子代危害可能的预防性保护措施

妊娠期铅暴露可造成胎儿及出生以后生长发育的危害，应该采取措施进行预防性保护，使胎儿免受铅的危害。当然，控制环境铅污染是最为有效的措施，然而这不是个人所能完成的，需要政府以致整个社会的共同努力，在相当长的时间以后才能实现。在目前情况下，研究影响胎儿铅暴露的相关因素，进而采取相应的干预措施就显得十分重要。在这方面，国外学者已作了一些研究。

Saxena 等[38]的研究表明，孕鼠蛋白质营养不良将增加母鼠的血铅水平及铅对胎鼠的发育毒性，这提示充足的蛋白质摄入可能对胎儿具有一定的保护作用。West 等[39]的研究发现，孕妇血铅水平与孕期血中抗氧化维生素（维生素E和维生素C）水平呈负相

关，作者认为维生素E和维生素C对妊娠期铅对胎儿的毒性具有预防性保护作用，其机制可能是抗氧化维生素对抗脂质过氧化，稳定生物膜，但其与孕母血铅水平的关系有待进一步研究。Singh等[40]的研究显示，饮食中铁缺乏孕鼠在饮用不同浓度的醋酸铅后，母鼠血铅水平、胎盘及胎儿组织中铅的含量，均较相同铅暴露水平而饮食中铁正常组显著升高，研究同时发现铅对铁缺乏组胎鼠的肾脏毒性更为严重，说明母鼠饮食中铁缺乏，可导致胎鼠铅暴露水平增加及缺铁可能加重铅的胚胎毒性。许多研究证明，限制饮食中钙摄入量，会导致肠道铅的吸收增加，其结果是机体铅负荷增加。Silbergeld 等的研究已经证明孕期存在骨铅的大量动员，那么我们可以设想，如果孕期充足补钙，则有可能在减少肠道铅吸收的同时减少骨钙的动员，同时减少骨铅的释放，减轻胎儿铅暴露水平，不过这一假定还有待于进一步研究证实。

我国是发展中国家，孕妇饮食中蛋白质、钙、铁等营养素的摄入量与 WHO 的推荐量还存在着一定差距，孕妇钙及铁缺乏的现象还相当普遍[41]，这都可能成为造成胎儿铅暴露增加的因素。因此，纠正孕妇钙、铁及蛋白质的缺乏，以及饮食中增加维生素C和维生素E的摄入，可能对减轻胎儿铅暴露水平，减轻铅对胎儿的危害具有一定作用。

总之，妊娠期铅暴露对母婴健康均存在危害，特别是胎儿期低水平铅暴露对胎儿及婴儿出生以后的生长发育，尤其是神经系统发育存在不利影响。但要准确回答母体血铅在什么水平对胎儿才是安全的，目前还比较困难。不过，从现有的研究结果来看，即使妊娠期血铅水平在 0.241～0.483μmol/L，对胎儿及其生后的神经系统的发育仍存在危害。随着研究的不断深入、设计方案的改进，也许会发现在更低的血铅水平上对胎儿仍存在不利影响。

在我国，随着工业化程度的提高，目前环境铅污染已日趋严重，育龄妇女职业性、非职业性铅暴露的机会增多，为了优生优育，为了下一代的健康，应加强对育龄妇女的保护，并唤起全社会对控制环境铅污染的重视。

参 考 文 献

1 Mahaffey KR. Biokinetics of lead during pregncy. Fund Appl Toxicol, 1991, 16:15

2 Rosen JF. Metabolic and cellular effects of lead in children. In: Mahaffey KN. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 157—185

3 Ernhart CB. A Critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: I. Effects on the fetus and newborn. Reproduct Toxicol, 1992, 6:9

4 Silbergeld EK. Implications of new data on lead toxicity for managing and preventing exposure. Environ Health Perspest, 1990, 89:49

5 Goyer RA. Transplacental transport of lead. Environ Health Perspst, 1990, 89:101

6 张国禾. 铅对胚胎的毒性作用. 国外医学卫生学分册, 1984, 11:133

7 颜崇淮, 等. 胎儿期铅暴露对胎儿及婴幼儿发育的影响. 国外医学 计划生育分册, 1993, 12:73

8 Borella P, et al. Lead content in abortion material from urban women in early pregnancy. Int Arch Occup Environ Health, 1986, 57:93

9 Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Adverse health effects of exposure to lead. In: Measuring Lead exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations. Washington DC: National Academy Press, 1993. 36—142

10 Levine F, et al. VACTEKL association with high prenatal lead exposure: similarities to animal models of lead teratogenicity. Pediatrics, 1991, 87:390

11 Needleman HL, et al. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. JAMA, 1984, 251:2956

12 McMichael AJ, et al. The Port Pirie cohort study: Maternal blood lead and pregnancy outcome. J Epidemiol Comm Health, 1986, 40:18

13 Ernhart CB, et al. Intrauterine exposure to low levels of lead: The status of the neonate. Arch Environ Health, 1986, 41:287

14 Andrews, KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic

5

studies. Am J Ind Med, 1994, 26 : 13

15 Ao Liming, et al. Intrauterine exposure to low levels of lead: The effects on fetus. Procedings on 96′ Shanghai International Symposium on Childhood Lead Poisoning Prevention, May 1996

16 Bellinger D, et al. Weight gain and maturity in fetuses exposed to lew levels of lead. Environ Res, 1991, 54 : 151

17 Shukla R, et al. Fetal and Infant lead Exposure: Effects on growth in stature. Pediatrics, 1989, 84 : 601

18 Ernhart CB, et al. Intrauterine exposure to level of lead: The status of the neonate. Arch Environ Health, 1986, 41 : 287

19 Bellinger D, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive Development. N Engl J Med, 1987, 316 : 1037

20 Bellinger D, et al. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. Pediatrics, 1991, 87 : 219

21 Leviton A, et al. Pre-and postnatal low-level lead exposure and children′s dysfunction in school. Environ Res, 1993, 60 : 30

22 Dietrich KN, et al. Early effects of fetal lead exposure: neurobehavioral findings at 6 months. Int J Biosoc Res, 1986, 8 : 151

23 Dietrich KN, et al. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: The Cincinnati Lead Study cohort at age 4 years. Neurotoxicol Teratol, 1991, 13 : 203

24 Dietrich KN, et al. Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: The Cincinnati Lead Study cohort at age 5 years. Neurotoxicol Teratol, 1992, 14 : 51

25 Ernhart CB, et al. Low-level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Language development. Arch Environ health, 1990, 45 : 342

26 Wigg NR, et al. Port Pirie Cohort study: childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. J Epidemiol Comm Health, 1988, 42 : 213

27 Baghurst PA, et al. Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: The Port Pirie Cohort Study. Epidemiology, 1995, 6 : 104

28 McMichael AJ, et al. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. N Engl J Med, 1988, 319 : 468

29 Cooney GH, et al. Low-level exposures to lead: The Sydney study. Dev Med Child Neurol, 1989, 31 : 640

30 Gilbert SG, et al. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys. Toxicol Appl Pharmacol, 1987, 91 : 484

31 McGivern RF, et al. Prenatal lead exposure in the rat during the third week of gestation: long-term behavioral, physiological, and anatomical effects associated with reproduction. Toxicol Appl Pharmacol, 1991, 110 : 206

32 Wong GP, et al. Effects of low-level lead exposure in utero. Obstet Gynecol Surv, 1992, 47 : 285

33 Cookman GR, et al. Chronic low level lead exposure impairs embryonic to adult conversion of the neural cell adhesion molecule. J Neurochem, 1987, 49 : 399

34 Lagunowich LA, et al. Neural cell adhesion molecular in normal and abnormal brain development. Neurotoxicology, 1994, 15 : 123

35 Widmer HR, et al. Pre-and postnatal lead exposure affects the serotonergic system in the immature rat brain. Experientia, 1991, 47 : 463

36 颜崇淮，等．胎儿期低水平铅暴露对幼鼠的影响．临床儿科杂志，1994，12 : 263

37 Singh AK, et al. Meurotoxicity in rats sub-chronically exposed to low levels of lead. Vet Hum Toxicol, 1989, 31 : 21

38 Saxena DK, et al. Effect of lead on fetal development in rats fed with 8% casein diet. Bull Environ Contam Toxicol, 1987, 39 : 641

39 West ML, et al. Maternal low level lead and pregnancy outcomes. J Nutr, 1994, 124 : 981s

40 Singh US, et al. Lead-induced fetal nephrotoxicity in iron-deficient rats. Reproduct Toxicol, 1991, 5 : 211

41 沈晓明．有关人体钙营养的若干问题．实用内科杂志，1993，13 : 377

（颜崇淮　吴圣楣）

第七章

影响铅毒性作用的因素

环境中的铅是造成儿童铅中毒的根本原因，当然也是影响铅毒性作用的重要因素，但并不是唯一因素。铅自环境进入到体内，再从最初进入体内的血液系统运行到全身不同的靶器官、组织和细胞，这是一个复杂的生物学过程。这一过程中的每一环节都或多或少地受到不同的生物学和非生物学因素、先天和后天因素的影响。在这些影响因素中，有些是使毒性作用易于发生的易感因素，有些是使毒性作用不易于发生的抵抗因素，或称之为恢复力(resilience)。两类因素的相互抗争和消长决定机体最终是否受铅毒性作用的影响以及影响的大小。建立了这样一个模型以后，人们就不难理解为什么处于同一个铅污染环境的儿童，有的血铅高到必须要住院进行驱铅治疗，而有的则仍在安全范围内；即使是同样血铅水平的儿童有的表现为明显的发育和行为障碍，而有的则安然无恙。

目前认为能影响铅毒性作用的因素包括：年龄、性别、社会家庭环境、遗传和营养等因素。

第一节　年龄对铅毒性作用的影响

许多事实能够说明，年龄越小，对铅毒性的易感性越高；和成人相比，儿童对铅毒性作用更为易感和脆弱。第一，从现有资

料来分析，本世纪内所报道的非职业性铅中毒大多数是6岁以下的儿童，而这部分人口通常仅占总人口的1/10左右[1]。第二，从临床方面来说，成人的铅中毒性脑病绝大多数发生在血铅水平在4.826μmol/L以上，而儿童常发生在血铅水平在4.826μmol/L以下；在成人，血铅水平在0.965μmol/L并不见得有明显的不利影响，而在儿童，血铅水平在0.483μmol/L已经明确能引起发育损害；成人在血铅水平1.207～1.448μmol/L时方才影响到血红蛋白的合成，而儿童的血红蛋白合成过程在0.724～0.965μmol/L时即已经受到危害[2]。第三，再从流行病学资料来看，根据1976～1980年间美国所进行的NHANES Ⅱ表明，在0～19岁的儿童和少年时期，血铅水平与年龄呈明显的负相关。在这一年龄阶段，年龄越小，血铅水平越高[3]。在10年后进行的NHANES Ⅲ中，由于在全国范围内成功地控制了含铅汽油的使用，总体人口的血铅水平有了大幅度的下降，但是，血铅水平与年龄的关系并没有改变，1～2岁，3～5岁，6～11岁和12～19岁4组儿童的血铅几何均数分别为0.198μmol/L，0.164μmol/L，0.121μmol/L和0.077μmol/L[4]。

这种现象可用两方面的原因来解释，其一，儿童暴露于比成人更高的铅污染环境中；其二，正在发育过程中的机体对铅毒性作用特别敏感。

一、儿童的铅暴露量较成人为大

正如第三章中已经述及的那样，由于解剖和生理方面的特点，儿童即使处于和成人同样的污染环境中，其实际暴露量却远大于成人。这是由于：

（一）儿童经消化道的铅暴露量比成人多

对非职业性铅中毒来说，消化道是铅吸收的主要通道，儿童经消化道的铅暴露量远比成人为多。许多因素促成这一结果，这些因素包括：

1. 儿童经消化道摄入的铅较多　环境中的铅通过两种媒介经消化道而进入体内：食物（包括水）和手-口动作。

儿童由于旺盛的生长发育和新陈代谢的需要，食物和水绝对摄入量虽低于成人，但相对的量（以每公斤体重计）则明显高于成人。因此，完全可以理解儿童通过食物和水中的铅摄入量相对较成人为多。

手-口动作是铅进入消化道摄入的主要通道。手-口动作是儿童发育成熟过程的正常行为之一，在儿童时期特别是婴幼儿期特别普遍，在该年龄阶段，手-口动作是正常行为。这一行为和年龄密切相关，随着年龄增大，手-口动作逐渐减少。Barltrop 等[5]调查发现，12～72 月龄的儿童中，78%啃咬非食物性异物，35%者将其食入。在 4～5 岁龄的儿童中，33%的儿童啃咬非食物性异物，6%者将其食入。另一大样本的研究[3]发现，6 月～3 岁的儿童，11%摄入非食物性异物；4～5 岁时，仅 3.2%摄入非食物性异物。年幼儿童过多的手-口动作使摄入含铅物质（如油漆和涂料屑）和铅尘的机会大大增加。摄入油漆和涂料屑的危险只存在于使用含铅涂料和油漆的室内，但在大环境受污染的情况下，铅尘则无所不在，并极易在儿童玩耍时污染儿童的双手。Lepow 等[6]研究发现，如果儿童居住于室内尘铅水平 11 000mg/kg，室外尘铅水平 1200mg/kg 的环境中，儿童手上沉积的铅量可达 2400mg/kg，每次洗手大概可以去除 25～30μg 的铅，这些手上的铅极易通过吸吮手指等途径摄入体内。该研究所调查的儿童，血铅水平均在 1.930～5.791μmol/L 范围内。Mahaffey 等[3]的报道指出，手-口动作与儿童血铅水平密切的正相关。这些均能支持年龄越小→手-口动作越多→血铅越高的假设。

2. 儿童消化道对铅吸收率高　成人消化道对铅的吸收率为 5%～10%，而儿童则高达 42%～53%[1]。此外，儿童胃排空较成人为快，而在胃排空状态下，铅的吸收率会大幅度增加。

（二）儿童经呼吸道的铅暴露量比成人多

1. 儿童经呼吸道摄入的铅较多　铅在大气中的分布特点是铅多积聚在贴近地面的大气中，这一段大气正好是儿童的呼吸带。研究发现，离地面越近，空气中铅浓度越高。由此不难推断，如果儿童和成人处于同一程度的铅污染环境时，儿童所吸入空气远

较成人所吸入空气的铅浓度为高。

其次，儿童机体的代谢旺盛，对氧的需求量大，故单位体重的通气量远较成人为大。如2岁儿童的体重仅成人的17%，但通气总量达成人的40%。因此儿童从空气中吸入的铅量也较多[1]。

2. 儿童呼吸道对铅吸收率高　铅在儿童呼吸道中的吸收率较成人为高，是成人的1.6～2.7倍。因此，即使与成人吸入同样量的铅，最终吸收入体内的铅量也较成人为高[1]。

（三）儿童对铅的排泄率低

在成人，摄入体内的铅约99%最终将随同大、小便排出体外。而在儿童，铅的排泄率仅有66%左右，而仍有约1/3的铅留在体内[1]。因此，即使儿童和成人从消化道和呼吸道吸收同等量的铅，最终留在体内的铅量还是儿童大于成人。

（四）儿童体内铅的分布特点

在成人，90%～95%的铅位于储存池的骨骼中，而在儿童这部分的铅仅占75%[7]，约有25%的铅存在于血液和软组织中，这部分铅是发生毒性作用的部分。因此可以理解，即使儿童和成人最终有同等量的铅留在体内，实际起毒性作用的铅量仍然是儿童多于成人。

二、发育中的机体对铅毒性更为敏感

儿童的各个系统、器官和组织均处于不断的发育和成熟过程中，在此期间，机体对铅毒性的易感性可能较高。

在中枢神经系统的影响方面，至今为止的许多研究均表明发育中的大脑对铅的神经毒性最为敏感。Bellinger 等[8]研究发现，铅对发育的毒性作用主要发生在2岁以内，此后即使血铅水平升高，也不致对发育产生明显不良影响。10岁时的IQ和学业成就与当时的血铅水平无关，而与2岁时的血铅水平有关。Yule 等[9]的研究发现，血铅水平和儿童反应时间呈负相关，但负相关关系只有在小年龄儿童才有意义，而在大年龄儿童两者的相关关系非常微弱。临床上，儿童发生铅中毒性脑病的血铅浓度较成人为低也反映出儿童的神经系统对铅毒性的敏感性比成人为高。这种现象的

病理学基础之一是儿童的血脑屏障发育尚不完善。据研究，幼年大鼠血脑屏障具有较高的通透性，年龄越小，对铅的通透性越高。观察发现，16 日龄与 26 日龄大鼠在相同条件下通过血脑屏障的铅量分别是成年大鼠的 242%和 205%[10]。

在造血系统，铅主要影响血红蛋白的合成过程。在成人，铅对这一生化过程的抑制发生在血铅水平 1.207～1.448μmol/L，但在儿童，这一毒性作用在血铅水平 0.724～0.965μmol/L 时即发生[2]。成人血铅水平达 3.040μmol/L 时，有 10%将出现症状性贫血，但在儿童，血铅水平在 2.606μmol/L 时，已经有 50%的儿童出现症状性贫血。关于儿童造血系统对铅毒性作用敏感的病理学基础尚无深入研究。有人认为，可能与年龄越小缺铁倾向越明显有关[11]。

在泌尿系统的影响方面，儿童肾脏的维生素 D_3 羟化功能（即将 25-羟维生素 D_3 羟化为 1，25-二羟维生素 D_3）对铅毒性有特殊的易感性。在血铅水平在 0.965～5.791μmol/L 时，血铅水平和 1，25-二羟维生素 D_3 水平有非常好的负相关（$r=-0.88$），血铅水平在 1.448μmol/L 左右时，即可产生这种影响。但在成人，维生素 D_3 的代谢似较不容易受到铅毒性的影响[12]。

第二节　性别对铅毒性作用的影响

在本世纪初，当时的研究发现女性较男性对铅毒性作用更为敏感，加上高水平铅暴露对胎儿的潜在威胁，使铅作业劳动在许多国家成为男性的职业[1]。但此后许多总体人群的研究发现，来自同一总体的样本中，男性的血铅水平往往高于女性。美国 NHANES Ⅱ 的资料提示[3]，在 6 岁以下的儿童，血铅水平没有明显的性别差异。但在 6 岁以后，男性的血铅水平均高于女性。在最近完成的 NHANES Ⅲ 的资料中[4]，除了 1～2 岁组男性血铅水平仅略高于女性外，其余各年龄组，男性的血铅水平均明显高于女性。12 岁以后的差别更大，均值的差别在 0.048～0.100μmol/L。这些全国性抽样的大样本研究，应较能地说明血铅水平的性别差异的问题。除此之外，还有一些研究得出类似结果。Roels 等[13]

在以 11 岁儿童为研究对象的研究中，男童的血铅水平高于女性，在居住于冶炼厂附近的儿童中，血铅水平的性别差别更加明显。Hopper 等[11]在澳大利亚对 651 例 6～91 岁人群的研究发现，男性血铅均值为 0.825μmol/L，而女性为 0.608μmol/L，血铅水平的性别差别在中年以前随着年龄的增大而增大。性别因素能解释 16% 的血铅变化，但是，夫妻之间的血铅水平未发现任何联系，研究者认为，男女之间的血铅水平差别可能是由于居室以外的因素引起的。在丹麦，Grandjean 等[15]通过 1052 例的调查，也发现血铅水平男高女低的现象。除了血铅水平外，骨铅、齿铅和其他非骨性组织中的铅含量也有相似的性别差异[16]。Steenhout 等[17]对居住与冶炼厂附近的一组成人的研究发现，齿铅水平与年龄呈很好的正相关。其中男性组相关曲线的斜率明显高于女性组，说明随着年龄增大，男性的齿铅逐渐高出于女性。研究者认为可能的解释是当地的男性有相当比例在该冶炼厂从事铅作业劳动。男女血铅水平之间的性别差异究竟是由于男性暴露于铅污染环境的机会较多，还是铅代谢的本身存在着性别差异，尚无明确的结论。

不但是男女之间的铅暴露和铅负荷水平存在差异，不同性别对同样负荷铅暴露的反应也不相同。由于客观上对铅暴露的外剂量很难控制，Stuik[18]通过给志愿者服用等量的铅来控制外剂量。志愿者为 18～26 岁的健康大学生，男女各 15 人。实验前男性组血铅均值为 0.860μmol/L，女性组血铅均值为 0.763μmol/L。两组实验者均每日给铅 20μg/kg。在给铅后 2.5 周后，血铅开始上升，并在 3 天内达到高峰，血铅水平达到实验前的 2 倍，此后血铅水平持平。在服铅后 2 周，女性组的 EP 开始上升，并不久到达 2 倍于起初时的水平。而在男性组并不出现 EP 的变化。说明对同样剂量的铅暴露，女性比男性对铅毒性作用更敏感。Roels 等[19]的研究也证实，男性和女性在同样强度和相同时间的铅暴露下，女性血液中 EP 和小便中 σ-ALA 上升得更早、上升得更高。在 NHANES Ⅱ 资料中，尽管男性的血铅水平超过女性，但女性的 EP 却高过男性，也与这些研究结果相符。有人认为，上述 EP 对铅毒性反应的差别是由于女性中缺铁的情况较普遍所致。可是，Torimuri

等[20]发现，和男工相比，铅作业女工的EP对铅毒性的反应较早、较强，但他们的血红蛋白均在正常范围，此不能证实男女之间对铅毒性反应上的差别和缺铁有关。Roels等[1]的研究也不能发现血铅和血清铁、EP和血清铁之间的任何相关关系。但他们的研究的另一发现是，在同样的血铅水平下，女性的尿铅排出比男性多。研究者推断，雌激素可能能影响铅在红细胞、血浆和组织中的分布，女性可能有较多的血浆铅，这部分铅是直接可通过肾脏排泄的，也是对造血系统产生直接影响的部分。这一假说尚未有进一步研究证实。

综上所述，性别可以影响铅的毒性作用。男性和女性暴露于同一铅污染环境下，男性可能比女性吸收较多的铅，而铅负荷较高。但是，在相同的铅负荷下，女性似乎比男性更容易受到铅毒性作用的伤害。

第三节　家庭社会环境对铅毒性作用的影响

家庭社会环境是指儿童生存和成长的环境，相关的因素包括父母职业、父母受教育程度、家庭经济收入等。家庭社会经济状况（socioeconomic status，SES）是大致反映家庭社会环境的单一示标。有的社会学家和儿童发育研究者用HOME量表（home observation for measurement of the environment，HOME）作为评定家庭社会环境的工具。家庭社会经济环境的优劣不但能影响儿童的铅暴露和铅负荷的量，也影响儿童对铅神经毒性的易感性。在相同的铅污染环境下，家庭社会环境差的儿童摄入铅的量较多，使体内铅负荷较高；在相同的体内铅负荷下，家庭社会环境差的儿童更容易造成发育损害。

美国NHANES Ⅱ的资料显示[3]，低收入家庭儿童血铅水平较高收入家庭儿童为高，家庭经济收入和儿童血铅水平呈显著的负相关；黑人儿童的血铅水平较白人儿童为高；城市儿童的血铅水平较郊区儿童为高。在最近完成的NHANES Ⅲ中，仍然发现家庭经济收入和儿童血铅水平的负相关关系[1]。Milar等[2]研究显示，母亲IQ低和家庭育儿环境欠佳的家庭的儿童血铅较高。Diet-

rich 等[22]用 HOME 量表作为反映家庭社会环境的工具，对 0～15 月儿童的血铅水平进行研究。结果发现，HOME 量表总分和血铅水平间始终存在着负相关，家庭社会环境好的儿童血铅水平较低。在生后 6 个月开始，两者负相关具有统计学意义。月龄越大，家庭环境和血铅之间的负相关越好。HOME 量表中有 3 项测验的得分也和血铅水平成有意义的负相关，这 3 项因素是：母儿之间的关系（母儿间关系密切的，血铅水平较低），是否提供儿童合适的玩具（得不到合适玩具的儿童，血铅水平较高），母亲的情感和语言反应（母亲的情感和语言反应较好的，血铅水平较低）。沈晓明等[23]在上海的研究也发现母亲受教育程度低、从事体力劳动的儿童血铅较高。另外还有许多研究得出相同或类似的结论。家庭社会状况对血铅水平的影响可以有许多不同的解释，如家庭社会经济状况较差的儿童，居住在年久失修的老式住房中者较多；往往得不到父母恰当的看管，接触环境中铅的机会较多；缺铁和缺钙的现象较普遍，使得铅容易吸收（见本章第五节）；卫生习惯较差，容易摄入环境中的铅，等等。有人[24]专门研究了家庭环境对儿童手-口动作的影响，发现家庭社会经济环境较差的儿童，由于不能提供与儿童年龄相适应的玩具，儿童“无所事事”，因此手-口动作较多。这一推断也能部分解释上述 Dietrich 等[22]的研究结果。

家庭社会经济情况不良的儿童不但容易发生血铅过高，也容易受到发育损害。同样的血铅水平，对 SES 高的儿童来说可能是安全的，但对 SES 低的儿童来说则可能足以导致智能发育和行为的损害。在较高的血铅水平下，可能对 SES 高和低的儿童均有发育方面的损害，但在程度上，对 SES 低儿童的损害更大。典型的例子是 Harvey 等[25]在英国的研究。他们研究了平均年龄 2.5 岁、平均血铅水平 0.748μmol/L 的 189 名儿童，发现血铅水平和 IQ 间的相关系数在低 SES 儿童为 −0.32（$P<0.05$），而在高 SES 儿童，两者的相关系数为 +0.06（$P>0.05$）。也就是说，在所研究的地区，这一血铅水平在家庭社会经济状况好的家庭，对儿童的发育没有影响，而在家庭社会经济状况差的家庭，这一血铅水平已经对儿童发育产生了不利影响。Lansdown 等[26]的研究也发现，

血铅水平在 0.627 ~ 0.158μmol/L 和血铅水平在 0.338 ~ 0.579μmol/L 的儿童相比，IQ 的差别只有在低 SES 家庭才比较显著，而在高 SES 家庭，高低铅组的 IQ 差别并不明显。这一结果已经得到许多研究的证实。可以认为，家庭社会环境不良的儿童对铅毒性作用存在着明显的易感性。

第四节　遗传因素对铅毒性作用的影响

在美国的 NHANES Ⅱ 和 NHANES Ⅲ 资料中[3,4]，已经多次证实，机体的铅负荷存在着明确的种族差异倾向。黑人的血铅水平明显高于白人[3]，黑人血铅水平比墨西哥人种的血铅水平高 0.072～0.097μmol/L，比白人至少高 0.097μmol/L[4]。种族的差异在校正了家庭经济收入、居住环境等因素后依然存在。这种差别在 10 岁以前特别明显，以后差别逐渐缩小[4]。这些均提示，种族间血铅水平的差异可能是由于某些先天性的遗传因素引起。其次，对铅毒性的敏感性也存在着种族差异，一般来说，黑人对铅毒性的敏感性高于白人。

有关铅毒性作用遗传学基础的研究尚不很多见，目前的研究主要针对 σ-ALAD，由于该酶的活力水平是反映铅毒性作用的可靠示标，铅对该酶活力抑制的结果不但引起血红蛋白合成障碍和 EP 的增加，还因为能引起血液中 σ-ALA 的升高而造成神经毒性。迄今为止的研究表明，在遗传方面，机体对铅毒性敏感性主要取决于该酶的一些遗传学特征。某些遗传性原因造成 σ-ALAD 活力下降可使得机体在血铅水平并不很高时即产生铅的毒性作用（如 EP 增高）。例如，肝脏卟啉遗传代谢性疾病——急性一过性卟啉症就因为遗传性 σ-ALAD 减少而使儿童对铅毒性的易感性明显增高[27]。Doss 等[28]曾报道 1 例仅仅是中等程度的铅暴露，但表现为急性严重铅中毒，据研究是由于遗传性 σ-ALAD 缺乏。

σ-ALAD 存在遗传多态现象[29]，其分子基础已由 Battistuzzi 等[30]描述。Potluri 等[31]研究发现，控制 σ-ALAD 遗传性状的基因位点位于染色体 9q34，有 2 个等位基因（σ-ALAD-1 和 σ-ALAD-2），后者是导致 σ-ALAD 缺乏的基因。在欧洲人群中两者出现的

频度为 9：1。这两种基因组成 3 种遗传表现型：1-1，1-2 和 2-2。杂合子 1-2 的 σ-ALAD 活力相当于正常人的 50%，而 2-2 的酶活力仅仅是正常人的 2%[32]。最近的研究表明，儿童表现为杂合子和 2-2 纯合子者对铅中毒的易感性增高[2]。Astrin 等[27]对一大样本的研究发现，σ-ALAD-2 的出现和儿童高血铅有关。出现 σ-ALAD-2 的人群中，血铅水平超过1.448μmol/L 的比例明显较高。有关这方面的研究有待于进一步深入。

第五节 饮食和营养因素对铅毒性作用的影响

饮食和营养状况也是影响铅毒性作用的重要因素。饮食不足时机体对铅的吸收会增加。许多营养成分能在胃肠道和铅相互作用，影响铅在胃肠道的吸收率和铅在组织、细胞内的分布状况。反过来，铅也影响营养素的吸收和代谢过程。事实上，铅和营养素之间的这种相互作用已经早为人们所认识和利用。1 个世纪前，牛奶曾经作为铅作业工人的职业营养保健品；20 年代至 40 年代，曾经出现许多以钙和磷等成分为主的营养食品提供给铅作业的工人；钙剂和维生素 D 用于治疗儿童铅中毒；在 70 年代，"Lead-X"，一种由氨基酸、维生素和矿物质组成的复方制剂作为儿童铅中毒的预防用药投放市场[1]。

一、进食对肠道铅吸收的影响

进食的频度会影响肠道对铅的吸收。有人对 5 例男性进行铅吸收的研究，发现在餐中给铅的吸收率为 6%～14%，而餐间给铅的吸收率可较此增加 70%。铅的平均吸收率为 10%，混于食物中铅的吸收率为 8%，在禁食 16 小时后铅的吸收率为 35%[1]。Blake 等[33]的研究发现，禁食时铅吸收率在 67%～76%，而在非禁食时铅的吸收率为 11%～23%。这种现象主要是由于通常食物中存在一些螯合铅的成分（如植酸、纤维素）和许多无机阴离子（如磷酸根），这些都能够结合铅使其直接从大便中排出，或降低其水溶性而使其不易吸收[34]。因此，正常进食能够降低铅在肠道的吸收

率。儿童胃肠道的排空较成人为快，这也是为什么儿童消化道吸收率比成人高的原因之一。有人提议，对处于铅污染环境的儿童应设法在上午和下午各增加一次餐间点心[31]，这在理论上能降低铅的吸收率，但实际应用的效果尚无研究进行评估。

二、钙与铅毒性作用

钙和铅同属 2 价的金属元素，两者的代谢过程和作用的靶器官、组织也有许多共同之处。钙与铅在代谢过程中的关系早在 20 年代已有研究，当时发现铅吸收和钙吸收有相同的途径和过程[1]，一些调节钙代谢的生理因素对铅代谢也有影响。30 年代的研究提示，降低饮食中的钙含量能增加铅的吸收和骨铅沉积[35]。在 40 年代，Lederer 等[36]发现，饮食中钙含量增加，大鼠股骨中的铅含量降低。

在 70 年代早期，Mahaffey 等[37]报道，两组大鼠通过饮水暴露于 200mg/L 的铅环境中，一组给予正常钙含量的饮食（含 0.7% 的钙），另一组给予低钙含量的饮食（含 0.1% 钙）。10 周后，虽然两组消耗的铅量相当，但低钙饮食组的血铅水平比正常饮食组高出 4 倍。低钙组骨组织和非骨性组织（特别是肾脏）的铅含量也明显较高。Six 等[38]的研究发现，钙缺乏大鼠往往比不缺钙大鼠潴留较多的铅。Barton 等[39]研究通过事先给予低钙饮食造成的低钙模型动物的铅吸收状况，发现这种动物对铅的吸收并不增加。然后，通过插管的方法调节肠道局部的钙离子浓度，发现对铅吸收的影响非常明显，局部钙离子浓度越高，铅吸收率越低。另外，给大鼠以腹腔注射的形式补充钙剂，也不能减少铅的吸收[36]。后两个实验能得出相同的结论，钙对铅吸收的作用发生在肠道水平。

Meredith 等[40]给一组缺钙大鼠服以同位素标记的铅和氯化钙，另一组缺钙大鼠只给同位素标记的铅，发现未补钙的大鼠铅潴留明显增加。铅潴留量和所补充的钙量间存在着良好的剂量-效应关系。但是，当补充的钙量超过 5mmol，补钙不再对铅吸收发生作用。铅的吸收和潴留常发生在两次补钙的间隙，此可能说明铅和钙在胃肠道吸收时的相互作用是一种竞争性抑制的机制。沈

晓明等[41]的动物实验观察了3组小鼠，一组暴露于醋酸铅，一组在同等剂量铅暴露的同时补钙，第3组不暴露于有铅环境，也不补钙。30天以后，在铅暴露同时补充钙剂的小鼠血铅水平明显低于不补充钙剂的铅暴露组，在数值上和未经铅暴露的小鼠接近。而且，补钙小鼠在迷宫和跳台试验中的学习和记忆能力也比不补钙者明显为好（虽然两组均逊于未经铅暴露的小鼠）。这说明，补钙不但能减低铅暴露，还能降低铅对发育的损害。

在人体研究方面，Heard 等[42]在31～61岁男性成年人中的研究发现，每天200mg钙剂能使禁食时铅的吸收率从63%下降到47%，每日140mg的磷能使铅的吸收率降到52%。钙和磷在铅摄入后立即合服，能使铅吸收率下降到11%。Blake 等[33]也在4例成年人身上研究了钙和磷单独和联合应用时对肠道铅吸收率的影响。结果发现，在不补充钙和磷的禁食铅暴露者中，铅吸收率为70%，补充70mg钙和50mg磷的禁食铅暴露者中，铅吸收率降至17%。他们的另一个实验发现，钙剂本身对铅吸收率的影响大于磷制剂。但175mg的碳酸钙若加以251mg的（含2份结晶水的）磷酸二氢钠，则所产生的对铅吸收的效果相当于1750mg碳酸钙的效果。口服钙剂量从10mg增加到100mg，能够使铅吸收率明显下降，但剂量从100mg提高到1000mg，则只能略微使铅吸收率进一步下降。

在儿童，Ziegler 等[43]发现钙摄入量和铅吸收率之间的负相关关系。Mahaffey 等[44]对血铅水平高于1.930μmol/L和低于1.448μmol/L的两组儿童进行膳食调查，两组儿童事先根据年龄、性别、种族、人口资料、家庭经济状况、器质性疾病等因素进行配对，结果发现血铅水平低的儿童在膳食中摄入钙的量明显较高。Sorrell 等[45]在纽约的研究发现，1～6岁血铅超过2.896μmol/L的儿童膳食中钙质和维生素D的摄入量明显较低。Johnson 等[46]对43名1～6岁儿童的血铅水平和蛋白质、维生素A、维生素B_1、维生素B_6、维生素B_{12}、烟酸、泛酸、维生素C、钙、铁、镁、磷、锌进行调查，发现钙质的摄入量和血铅水平成反比。1986年Mahaffey 等[47]利用美国NHANES Ⅱ资料，分析了1～11岁儿童的

膳食钙摄入量和血铅水平的关系，发现血铅水平与膳食钙摄入量成负相关。最近，Laraque 等[48]研究 27 名血铅水平在 1.448μmol/L 的 18～47 月龄的儿童，并以 37 名血铅水平低于 1.448μmol/L 的同龄儿童作对照，但没有发现血铅水平和钙摄入量、血清钙等之间的关系。

关于铅和钙在肠道相互作用的机制，目前无统一的说法。可以肯定的有以下两点：①钙和铅离子享用小肠上皮上的同一离子转运通道（或离子转运蛋白），两种离子的吸收存在着竞争性抑制作用，一种离子的大量摄入会抑制对另一种离子的转运；②在缺钙状况下，机体会作出一些适应性调节，如提高离子转运蛋白的浓度、通过分泌 1，25-二羟维生素 D_3 和甲状旁腺素使骨质脱钙，这些过程都能使血铅水平增高[1]。

铅和钙除了在胃肠道有相互作用外，在中枢神经系统水平和神经元水平也存在相互作用，此已经在第四章第一节中述及。

三、铁与铅毒性作用

铁营养状况也与铅毒性作用有关。由于铅中毒和缺铁均多出现在年幼儿童，又同样对儿童发育有不良影响，使得对铁和铅关系的研究显得复杂，但又意义重大。

Mahaffey 等[49]最早于 70 年代提出缺铁可能增加铅毒性作用的观点。数年后，Ragan 等[50]的实验证明，早在储存铁下降、尚未出现临床缺铁表现时，组织中的铅含量已增加 6 倍。Barton 等[51]指出，由于膳食缺铁或出血引起的机体铁营养不良能增加铅的吸收，补铁能降低铅吸收。Flanagan 等[52]也报道缺铁动物肠道铅吸收增加。Watson 等[53]以血清铁蛋白评价成人的铁营养状况，发现缺铁的研究对象铅吸收量比非缺铁研究对象高出 2～3 倍。但在 Flanagan 等[54]的另一研究中，他们研究铁储存量为高、中和低的 3 组成人，在禁食状态下给铅和铁，结果并没有发现铁储存量和铅吸收率间的关系。但 Waston 等[55]认为，此实验中所暴露的铅量过大，超出实际的可能性。沈晓明等[56]对两组小鼠进行研究，一组暴露于醋酸铅，另一组在同等剂量的铅暴露的同时加硫酸亚铁，

经1个月暴露后，结果发现，给铁组血铅水平明显低于不给铁组，小鼠在迷宫和跳台试验中的学习和记忆能力也以给铁组为优。这说明，铁剂不但能减低铅暴露，还能降低和预防由铅毒性引起的神经毒性作用。

铅负荷过高和铁缺乏可通过不同途径影响血红蛋白的合成。虽然它们作用的部位不同，但两者对其生化过程的损害有相加的作用，两者的联合作用大于任一的单独作用[57]。铁营养状态和补铁对铅负荷的影响尚有不同观点。在McMichael等[58]的前瞻性研究中，并未发现血清铁蛋白和血铅水平之间的任何联系。另外有一些研究也是阴性结果[59~61]。但在Bornschein等的研究中，发现缺铁的儿童血铅水平明显较高[31]。

四、锌与铅毒性作用

有一些研究发现锌营养状况也和铅毒性作用有关。富锌膳食能够减少组织中铅的蓄积和铅的毒性作用的影响。Cerklewski等[62]研究动物饲料中添加不等量的锌对铅毒性作用的影响。发现随着动物饲料中锌水平的增加，经口铅暴露引起的铅毒性作用降低。但饲料中锌含量的增加不影响由腹腔注射造成铅暴露所致的铅毒性作用。研究者认为这可能提示锌对铅毒性的影响部位在消化道。锌还能拮抗铅对σ-ALAD的抑制作用。在大鼠的活体内，锌能使σ-ALAD在铅暴露下不下降[40]。在离体实验中，将铅加入含σ-ALAD的介质中，能明显抑制酶的活力，在此基础上加入锌，能使已经受到抑制的酶活力恢复，恢复的程度与加入锌的量有关[63]。

在人体的研究方面，Markowitz等发现，高铅儿童血清锌水平比低铅儿童低20%。但是，两组儿童的血清锌水平均在正常范围[61]。Papaionannou等研究每日口服锌60mg对职业性铅暴露工人血铅水平的影响。发现经24周的补锌，血铅水平从2.992μmol/L下降到2.220μmol/L[1]。Thomasino等[61]在用EDTA驱铅治疗后，虽然血铅水平下降，但红细胞σ-ALAD活力仍然低下，同时尿排锌增加，血清锌下降。此时口服补锌能使σ-ALAD明显上升。

但 Lauwerys 等[65]以铅作业工人为对象，将其分成两组，一组服锌 8 周或维生素 C20 周，另一组服安慰剂，结果发现服用锌和维生素 C 均未能对铅代谢产生影响。

参考文献

1 Mahaffey KR, et al. Factors modifying susceptibility to lead toxicity. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 373－120

2 National Research Council. Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Population. Washington DC: National Academic Press, 1993. 143－190

3 Mahaffey KR, et al. National estimates of blood lead levels: United States 1976－1980. N Engl J Med, 1982, 307: 573

1 Brody DJ, et al. Blood lead levels in the US population. JAMA, 1994, 272: 277

5 Barltrop D. Significance of high soil lead concentrations for childhood lead burdens. Environ Health Perspect, 1974, 7: 75

6 Lepow ML, et al. Role of airborne lead in increased body burden of lead in Hartford children. Environ Health Perspect, 1974, 7: 99

7 Barry PS. Concentration of lead in the tissues of children. Br J Ind Med, 1981, 38: 61

8 Bellinger DC, et al. Low－ level lead exposure, intelligence, and academic achievement: A long－ term follow－up study. Pediatrics, 1992, 90: 855

9 Yule W, et al. Lead and children's development: Recent finding. In: International Conference on Heavy Metal in the Enviroment. Vol 2. Edingbrugh: CEP Consultants, 1983. 912－916

10 Bradbury MWB, Deane R. Permeability of the blood－brain barrier to lead. Neurotoxicology, 1993, 14: 131

11 Moore MR, et al. Health implicatons of the hematopoietic effects of lead. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 261－314

12 Rosen JF. Metabolic and cellular effects of lead: A guide to low level lead toxicity in children. In: Mahaffey KR. ed. Dietary and Environmental

Lead: Human Health Effects. New York: Elsevier Science Publisher, 1985. 157—186

13 Roels HA, et al. Exposure to lead by the oral and the pulmonary routes of children living in the vicinity of a primary lead smelter. Environ Res, 1980, 22: 81

14 Hopper JL. Analysis of variation in blood lead levels in Melbourne families. Med J Aust, 1982, 2: 73

15 Grandjean P, et al. Occupationally related lead exposure in the general population. A population study of 40 year old men. Scad J Work Environ health, 1981, 7: 298

16 Barry PS. Lead concentration in human tissue. Br J Ind Med, 1970, 27: 339

17 Steenhout A, et al. Lead accumulation in teeth as a function of age with different exposure. Br J Ind Med, 1981, 38: 297

18 Stuik EJ. Biological response of male and female volunterrs to inorganic lead. Int Arch Arbeitsmed, 1974, 33: 83

19 Roels HA, et al. The influence of sex and of chelation therapy on erythrocyte protoporphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid in lead—exposed worker. J Occup Med, 1979, 21: 527

20 Toriumi H. Free erythrocyte protoporphyrin in a general population, workers exposed to low—level lead, and organic—solvent workers. Environ Res, 1981, 25: 310

21 Milar CR, et al. Contributions of the caregiving environment to increased lead burden of children. Am J Mental Deficiency, 1980, 84: 339

22 Dietrich KN, et al. Contribution of social and developmental factors to lead exposure during the first year of life. Pediatrics, 1985, 75: 1114

23 沈晓明,等. 上海市某工业区内273名血前儿童血铅水平及其影响因素调查，实用临床儿科杂志，1991，6: 322

24 Madden NA, et al. Environmental influences mouthing in children with lead intoxication. J Pediatr Psychol, 1980, 5: 207

25 Harvey PG, et al. Blood lead, behavior and intelligence test performance in preschool children. Sci Total Environ, 1984, 40: 45

26 Lansdown R, et al. The relationship between blood lead concentrations, intelligence, attainment and behavior in a school population: The second

London study. Int Arch Occup Environ Health, 1986, 57: 225

27 Astrin KH, et al. σ-ALAD isozymes and lead toxicity. Ann NY Acad Sci, 1987, 514: 23

28 Doss M, et al. Acute lead poisoning in inherited porphobilinogen synthase deficiency. Blut, 1982, 45: 131

29 Granick JL, et al. Studies in lead poisoning: II. Correlation between the ratio of activated to inactivated σ-ALAD of whole blood and blood lead level. Biochem Med, 1973, 8: 149

30 Battistuzzi G, et al. Delta－aminolevulnate dehydrase: a new genetic polymorphism in man. Ann Hum Genet, 1981, 45: 223

31 Potluri VR, et al. Human delt－ aminolevulinate dehydratase: Chromosomal localization to 9q34 by in situ hybridization. Hum Genet, 1987, 76: 236

32 Doss M, et al. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. Klin Wochenschr, 1979, 57: 1123

33 Blake KC, et al. Effect of calcium and phosphorus on the gastrointestinal absorption of 203 Pb in man. Environ Res, 1983, 30: 188

34 Sargent JD. The role of nutrition in the prevention of lead poisoning in children. Pediatr Ann, 1994, 23: 636

35 Sobel A, et al. Influence of vitamin D in experimental lead poisoning. Pro Sci Exp Bio Med, 1938, 38: 433

36 Leder LG, et al. Effect of calcium and phosphorus on retention of lead by growing organism. JAMA, 1940, 114: 2457

37 Mahaffey KR, et al. Dose－response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. J Lab Clin Med, 1973, 82: 92

38 Six KM, et al. Experimental enhacement of lead toxicity by low dietary calcium. J Lab Clin Med, 1970, 6: 933

39 Barton JC, et al. Effects of calcium on the absorption and retention of lead absorption and retention of lead. J Lab Clin Med, 1978, 91: 366

40 Meredith PA, et al. The effect of calcium on lead absorption in rats. Biochem J, 1977, 166: 531

41 沈晓明，等．钙对铅毒性作用的预防性干预作用：实验研究和临床验证．中华儿童保健杂志，1993，1：197

42 Herad MJ, et al. Effect of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. Hum Toxicol, 1982, 1: 411

43 Ziegler EE, et al. Absorption and retention of lead by infants. Pediatr Res, 1978, 12: 29

44 Mahaffey KR, et al. Differences in dietary intake of calcium and phosphorus in children having normal and elevated blood lead concentrations. J Nutr, 1976, 10: 475

45 Sorrell M, et al. Interactions of lead, calcium, vitamin D and nutrition in lead—burdened children. Arch Environ Health, 1977, 32: 160

46 Johnson NE, et al. Diets and lead blood levels of children who practice pica. Environ Res, 1979, 18: 369

47 Mahaffey KR, et al. Blood lead levels and dietary calcium intake in 1— to 11— year old children: The second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976—1980. Pediatrics, 1986, 78: 257

48 Laraque D, et al. Blood lead, calcium status, and behavior in preschool children. Am J Dis Child, 1990, 144: 186

49 Mahaffey KR, et al. The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. J Lab Clin Med, 1971, 79: 128

50 Ragan HA, et al. Effect of iron deficiency on the absorption and distribution of lead and cadmium rats. Lab Clin Med, 1977, 90: 700

51 Barton JC, et al. Effects of iron on the absorption and retention of lead. J Lab Clin Med, 1978, 92: 536

52 Flanagan PR, et al. Interrelationship between iron and lead absorption on iron deficient mice. Gastorenterology, 1979, 77: 1074

53 Watson WS, et al. Oral absorption of lead iron. Lancet, 1980, 2: 236

54 Flanagan PR, et al. The relationship between iron and lead absorption in humans. Am J Clin Nutr, 1982, 36: 823

55 Waston PR, et al. Food iron and lead absorption in humans. Am J Clin Nutr, 1986, 44: 248

56 沈晓明,等. 铁剂和维生素C对铅所致幼鼠学习记忆能力损害的预防性保护作用. 中国公共卫生杂志, 1993, 9: 296

57 Annest JL, et al. Blood lead levels for persons ages 6 months—74 years in the US, 1976—1980. Series 11, No. 233. National Center for Health Statistics, Hyattsville MD, 1984.

58 McMichael AJ, et al. Environmental exposure to lead and cognitive defects in children. N Engl J Med, 1989, 320: 596

59 Clark M, et al. Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. Pediatrics, 1988, 81: 247

60 Carraccio CL, et al. Combined iron deficiency and lead poisoning in children. Effect on FEP levels. Clin Pediatr, 1987, 26: 644

61 Markowitz ME, et al. Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication J Pediatr, 1990, 116: 360

62 Cerklewski FL, et al. Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. J Nutr, 1976, 106: 689

63 Border EA, et al. The in vitro effect of zinc on the inhibition of human delta—aminolevulinic acid dehydratase by lead. Br J Ind Med, 1976, 33: 85

64 Thomasino JA, et al. Lead, zinc and erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase: Relatiohships in lead toxicity. Arch Environ Health, 1977, 32: 244

65 Lauwerys R, et al. The influence of orally— administered vitamin C or zinc on the absorption of and the biological response to lead. J Occup Med, 1983, 25: 668

（沈晓明）

第八章

儿童铅中毒的诊断

与传统的中毒含义不同，儿童铅中毒并不表示临床意义上的中毒，而是表示体内铅负荷已经处于有损于儿童健康的危险水平。绝大多数的铅中毒病儿都处于亚临床状态。因此，儿童铅中毒的诊断并不取决于有无相应的临床症状和体征，而主要依据体内铅负荷的状况。

第一节　儿童体内铅负荷状况的评价

儿童体内铅负荷是指体内含铅的量，在铅中毒的毒理学中，这是内剂量示标，也是铅毒性作用的最主要决定因素。铅负荷状态可通过直接检测组织中铅的含量来评价，也可通过测定某些对铅毒性敏感的生化示标来间接反映。在理论上，组织中铅的含量最能直接反映铅负荷状况，但在原子吸收光谱法问世之前，缺乏进行组织铅含量测定的灵敏、可靠的方法。即使在60年代有了第一代的原子吸收光谱仪，仍由于灵敏度尚不高，血铅测定需全血7ml，使实际应用受到限制。在这种情况下，人们寻找出一系列对铅毒性的变化较为敏感的生化示标，以作为间接反映铅负荷状况的生物学标志。最近20年来，现代核技术的发展及其在生物医学领域中的应用，使直接、精确地测定组织中铅成为可能，组织铅含量的测定才真正成为体内铅负荷状况评价的主要手段[1]。

一、组织中铅含量测定

铅经消化道和呼吸道吸收进入血液，然后随血液到全身，主要分布于骨骼、软组织中，部分经肾脏随小便排出。因此，血液、尿液、骨骼（含牙齿）和头发等组织中的铅都有可能不同程度地反映体内铅负荷的水平。

（一）血铅

血液是最常用来进行化学物质含量测定的组织。理论上血浆铅是向组织中传递的那一部分铅，是真正能体现铅毒性作用的部分。但是，由于血液中铅的绝大多数位于红细胞内，血浆铅含量仅仅是全血血铅量的0.1%～0.5%。由于含量太少，不但常规的分析方法无法测得，也极易为外界或红细胞内的铅所污染。Ong等[2]研究发现血浆铅与反映铅毒性的生物学示标间只有中低度的相关，而全血铅甚至EP和这些示标均有高度相关。因此，血铅测定用全血标本，而不像许多微量元素测定其血浆和血清中的含量。

血液中的铅有两方面的来源，一方面是从外界摄入，另一方面从骨骼组织中释放，后者在铅暴露个体脱离铅污染环境（如铅作业工人退休）后特别重要。铅在体内的半衰期为30天左右，因此血铅水平只能反映近期的铅暴露，而不能表示1个月前的暴露状况。但是在稳定的、低水平的铅暴露状态下，血铅水平还是能够反映铅暴露和体内的铅负荷状况[3]。这也是目前临床和研究上运用最多的反映铅负荷的示标，其重要性和实用价值目前尚无其他示标能够取代。

1. 标本采集　传统上采用静脉血标本进行血铅测定。由于即使是严重铅中毒，血铅含量仍然相当微量，极少量铅对标本污染可使血铅水平有数倍乃至数十倍的上升。因此，防止污染是采样过程中的首要。彻底清洁静脉穿刺部位的皮肤，使用无铅（lead free）注射器、试管、抗凝剂是防止污染的重要措施[4]。

静脉血标本的可靠性毋容置疑。但是，由于必需要静脉穿刺方能获取标本，许多家长难以接受。特别是对正常人群进行筛查时困难更大。因此，自提出“儿童铅中毒筛查”的概念以来，在

美国有一些学者尝试用外周毛细血管血替代静脉血。Schlenker等[5]对295名儿童同时采静脉血标本和外周毛细血管血标本，对结果进行比较，发现两者相关系数为0.96，两者在数值上的差异小于0.048μmol/L。Schonfeld等[6]同时对172名儿童进行静脉血和毛细血管血血铅测定的比较，发现用后者替代前者的假阳性率为13.5%，符合筛查的要求。沈晓明等[7]的研究也发现，如果采样得当，以毛细血管血进行血铅测定是完全可靠的。

以毛细血管血替代静脉血的关键问题是污染和稀释。毛细血管血标本特别容易污染有两个方面的原因。一方面，由于采集标本时要等血液流到皮肤表面，再收集到试管中，因而与静脉穿刺相比污染的机会大大增加。另一方面，由于毛细血管血采血量很少，极微量的污染可对血铅水平产生显著的影响。例如，100μl血液中污染0.01μg的铅可使血铅水平上升0.483μmol/L。因此，在采集毛细血管血之前，对局部皮肤消毒的要求更高，一般需用肥皂将手指彻底清洗，后用酒精棉球反复擦拭表面皮肤。最近有建议将手指以无铅的硅胶膜包裹，然后透过硅胶膜针刺采血，使血液直接流至膜上而不直接接触皮肤。此可减少污染的可能性[8]。另外，采血时不适当的挤压可使得血液为组织液稀释，也影响结果。因此，只有自然流出的毛细血管血才能真正反映血铅水平。

无论是静脉血还是毛细血管血标本，标本的运输仍是一大难题。为此，也有研究[6,9]探讨了滤纸法采集血铅标本的可能性，并认为与静脉血标本测定结果的相关性颇好。但这一方法尚未得到进一步的推广。

血标本密封在储存于－20℃冰箱数年也不会对血铅测定结果有任何影响[10]。但一般仍要求标本在5～7天内进行分析测定。

2. 分析方法　同位素稀释质谱法（isotope dilution mass spectrometry，IDMS）是血铅测定最经典、最精确、最可靠的方法。但是由于测定方法复杂费时，且价格昂贵，该方法并无临床实际应用价值，通常只在需要对某种新的血铅测定方法进行评价时，才用来作为经典的对照方法[1]。

目前最常用的方法是原子吸收光谱法（atomic absorption

spectrometry，AAS），灵敏度可达 0.068μmol/L，精确度为 2%～5%[11]。电化学的方法，如阳极电位溶出法（anodic stripping voltametry，ASV）也被广泛应用，其灵敏度和精确度可与 AAS 法相仿。

质量控制是血铅分析过程中的关键环节，也是研究和临床结果能否进行国际间、实验室间比较并为同行研究者认同的关键因素。目前，国外有些机构提供血铅测定质量控制方面的服务。

3. 评价　尽管血铅水平只能反映近期的铅暴露，但是在稳定的、低水平的铅暴露状态下，血铅水平还是能够反映铅暴露和体内的铅负荷状况。加上血铅测定方法学成熟、质量控制体系完善，因而仍然是目前临床和研究上运用最多的反映铅负荷的示标。

（二）骨铅

骨骼系统是身体储存铅的主要部位，积蓄着机体所含的 75%～90%的总铅量，历来被认为是反映体内铅负荷的最客观示标[4]。以前曾有人用骨活检的方法获取骨组织，然后灰化后用 AAS 进行骨铅定量[12]，这种创伤性的方法显然有很大的局限性。近几年来问世的 X 射线荧光衍射法（x—ray fluorescence，XRF）能无创伤性地直接测得骨组织中铅元素的含量，故能较满意反映慢性低水平铅暴露儿童的铅负荷状态[13]。

1. XRF 的原理　自 γ 射线发生器中产生的 γ 射线射向活体骨组织时，轰击组织中铅原子某一特定电子层（K 层或 L 层）的电子，使其脱离原电子层至外周，这一过程会释放出 X 射线。骨组织中铅原子越多，释放的 X 射线也越多，因此，通过对 X 射线的定量检测可推算出骨组织中铅含量。不同能量的 γ 射线可轰击不同的电子层，根据轰击的电子层的不同，有 L 层 XRF 和 K 层 XRF 两种方法，前者通过轰击 L 层电子来实现，后者通过轰击 K 层电子来进行测定[13]。

2. XRF 的准确性和稳定性研究　已有一些研究工作评价了 XRF 的准确性，第一个有代表性的研究是分别以 AAS 和 XRF 对 80 只离体断肢进行骨铅含量测定，结果发现两种方法测定结果非常接近，平均差值仅 0.1mg/kg[11]。第 2 个研究对死亡前数月内曾

进行过 XRF 骨铅测定的死者进行尸检，取其相应部位的骨组织，用 AAS 测定其铅含量，发现与生前 XRF 的结果有很好的一致性[15]。这两个研究结果说明了 XRF 测定骨铅方法的准确性。该方法的稳定性已有 Slatkin 等[16]的研究肯定。他们随机选取 37 名骨铅水平在 8～47mg/kg 之间的儿童，每个儿童在同一天内于同一胫骨的不同部位测定两次，两次结果相差范围在 2mg/kg 之内。

3. XRF 的应用研究　Rosen 等[17]报道，应用 L 层 XRF 技术对 59 名血铅在 1.110～2.558μmol/L 的铅中毒儿童进行研究，结果发现 XRF 显示的骨铅水平和血铅、驱铅试验结果有良好相关性。90%驱铅试验阳性的铅中毒儿童，骨铅水平超过正常参考值。最近他们又报道[18]，29 名有铅暴露史的居民，其骨铅均值约 15mg/kg，约 3 倍于无铅暴露史的参考人群骨铅水平。

4. 评价　至今为止的研究证明，XRF 是一种快速、准确和稳定的体内铅负荷评价方法。由于每次测定的放射线暴露量仅仅相当于一次口腔 X 线摄片[19]，因此其安全性和无创伤性也已得到肯定。只是该技术需要精密、贵重的设备，给应用推广带来困难。在推广之前，尚有许多关于正常人群的参考值调查之类的工作需要做。

（三）齿铅

牙齿是积蓄铅的骨化组织之一。普通骨组织中的铅与血液中的铅互有交流，维持一种动态平衡。而牙齿中的铅则不同。铅一旦沉积于牙齿，就不再动员入血，因此齿铅能够反映以前铅暴露量的总和[4]，如脱落乳牙中的铅含量可反映出生后至牙齿脱落前的累积铅暴露量。多数情况下，齿铅的测定限于对离体的牙齿。但也曾有用 XRF 方法直接测定在体牙齿齿铅的报道[20]。

1. 标本采集　齿铅测定常以脱落的乳牙为标本。由于齿铅的含量随牙齿的类型（切牙高于犬牙，犬牙高于磨牙）、部位（上颌牙高于下颌牙）而异，因此在同一研究中收集的标本应统一牙齿的类型和部位[21]。根据研究[21]，齿铅测定宜选用髓周牙质，可通过不同的方法分离得到。标本表面应清洗干净以去除表面的铅。

2. 分析方法　收集的标本经干灰化或湿灰化后经 AAS 或

ASV 方法进行铅定量。关于齿铅测定和分析的方法目前尚未有统一的实验操作规程[21]。实验室间的可比性较差，质量控制体系也不完善[4]。有一研究者将同一标本送不同实验室分析，报告的结果相差甚大，最低的结果为 4mg/kg，最高的为 15mg/kg[22]。

3. 评价　齿铅的优点在于能够反映过去一段时间的累积铅暴露量。但存在以下不足之处：

（1）牙齿标本的获得有赖于牙齿的脱落。因此研究和临床应用的对象仅仅局限于一定年龄阶段（5～7 岁）的换牙期儿童，而不能用于对 0～5 岁铅中毒高危儿童的研究。

（2）牙齿标本的获得还有赖于儿童自愿供出脱落的乳齿。但是，Smith 等[23]的研究发现，一些行为异常和认知障碍的儿童常常不愿提交脱落的乳牙供研究用。此外，齿铅测定必须要有完整、健康脱落的乳牙，但在一些低收入家庭儿童，由于未能得到正常的口腔保健，龋齿的患病率高，他们提供的牙齿往往因为是龋齿而不能进行铅含量测定，这些因素均使得相当数量的低 SES 和发育障碍儿童因这些非正常原因未能进入研究对象的行列，导致抽样误差。因此，如以齿铅作为示标研究儿童铅中毒，会造成抽样偏倚。

（3）齿铅测定和分析的方法目前尚无统一的实验操作规程，质量控制体系也不完善，实验室间的可比性较差；由于不同部位和类型的牙齿的铅含量不同，使得个体间的可比性也较差，这些均严重影响其实用价值。

（四）尿铅

肾脏是机体排铅的主要通道。功能正常的肾脏对铅的排出有自我调控的能力，体内铅负荷高时，铅随小便排出的量也相对较多，体内铅负荷低时，铅随小便排出的量则相对较少。因此，尿铅的量始终与铅负荷存在一定的函数关系[4]，体内铅负荷的升降都很快能在尿铅上得到体现。但在一般情况下，特别是在慢性低水平的铅暴露下，因为铅自发性从尿中排出的水平颇低，检测常很困难。此外，自发性排铅的过程受肾功能影响，个体差异很大，实际应用价值有限[4]。临床和研究中，尿铅测定最常作为驱铅试验的一部分，即在应用依地酸二钠钙（$CaNa_2EDTA$）后，收集一定

时间内尿液进行尿铅测定，以确定体内可代谢铅的量，具体方法在本章第三节中介绍。

1. 标本采集　由于尿铅含量一般很低，所以标本采集时要特别注意污染问题，一般用经酸洗的聚乙烯盛器作为集尿的容器，容器事先应确认无铅污染。同时，为了防止尿液中铅可能附于容器的内壁或沉淀于容器的底部而“丢失”，事先可加少量稀硝酸于内，用其湿润容器的内壁，这样可防止铅附着。

2. 分析方法　尿铅也可由 AAS 和 ASV 方法测定。无火焰 AAS 对尿铅的检出的下限是 2.5μg/L，相对标准误是 9%～14%。

3. 评价　在非职业性的低水平铅暴露状态下，尿铅水平较低，单独测定时可能在一般实验室方法的检出阈以下。在驱铅试验时有重要临床应用价值。

（五）发铅

发铅测定具有标本收集、输送方便，适用与任何年龄的儿童等的优点。头发中铅分布有一个特点。每一小段头发中铅含量能够反映该段头发生长当时的铅暴露量，因此整根头发能够反映数月，乃至数年的铅暴露状况。靠近头皮部分的头发中的铅含量反映最近的暴露状况，靠近发梢部分的头发中的铅含量反映以往的暴露状况。头发越长，向前追溯的时间越长。因此，在理论上来说，一根完整的长发能够象日记一样记录一段铅暴露的历史[22]。可惜发铅容易受到外来环境中铅的污染，头发表面的铅是环境铅沉积上去的，而不是体内铅负荷的反映。在目前，尚没有一种标本预处理的方法能区别头发中的铅那一部分是内源性的，那一部分是外源性的[4]。此外，不同部位的头发含铅量也不一样，发铅水平还与性别、皮肤颜色深浅、洗发的经常性、头发的处理（染、烫，等）等许多不易控制的因素有关[24]。因此，目前不认为发铅对反映体内铅负荷有任何实用价值。

二、与铅负荷有关的生化检查

如第四章第二节所述，铅能对血红素合成过程中的两个环节产生作用，抑制 σ-ALAD 和铁络合酶。由于 σ-ALAD 活性受到抑

制，其前体物质σ-ALA在体内大量积聚，其在小便中的排出量也增加。由于铁络合酶受到抑制，血液中游离原卟啉或锌卟啉增高，小便中粪卟啉排出量增加（图4-2）。

（一）血液中σ-ALAD活力降低

血铅水平与ALAD活性呈密切的负相关[25~27]。血铅水平越高或ALAD的测定方法越精确，两者之间的相关性越好。该酶的活力尚受到酒精[28]、锌[29]和一氧化碳[30]的干扰，但铅仍是最强有力的影响因素。由于铅和ALAD之间的肯定关系和ALAD测定方法的标准化，ALAD的活力常被用作为反映铅中毒或铅暴露的重要实验室示标。铅与ALAD的关系在血铅水平不高时也存在，Chisolm等[31]的研究认为，血铅水平在0.241μmol/L时即开始对酶活力有影响，在血铅水平在0.724μmol/L时，酶活力即已经下降50%。因而，ALAD反映铅暴露的状况不但是准确的，而且是灵敏的。但在血铅水平在1.448μmol/L时，酶活力几乎100%抑制，因此，σ-ALAD活力测定不能区分中度和重度的铅中毒。

σ-ALAD活力可通过光谱法进行测定[4]。测定时应注意：①测定应在标本收集后24小时内进行。②铅是通过结合酶的巯基使其失活的，锌也有类似功能。因此，外源性铅或锌对血标本的污染会严重影响测定结果，收集血标本用的试管应以去离子化处理。③标本应用肝素作为抗凝剂，如用EDTA作为抗凝剂，EDTA能与已经与酶结合的铅螯合，从酶中夺取铅而使酶复活，从而使酶活力在较高铅负荷状态时也不降低，出现假阴性。

最近的研究表明，σ-ALAD在人群的分布具有遗传多态性，存在3种不同的表现型[32]。σ-ALAD的遗传表现型与个体对铅毒性作用的易感性和恢复力有关[32]。详见第七章第四节。

（二）尿液中σ-ALA升高

由于σ-ALAD活力的抑制，其前体σ-ALA在血液中堆积，经小便排出也增加。尿液中σ-ALA在经醋酸酸化处理的标本中稳定性良好，一般测定尿液中σ-ALA浓度来间接反应铅负荷状态。尿液中σ-ALA浓度升高见于血铅水平在1.930μmol/L以上时[4]。因此，该项测定对低水平铅暴露的诊断意义不大[1]。

（三）红细胞游离原卟啉和锌卟啉升高

正常情况下，原卟啉和铁在铁络合酶的作用下，在红细胞内结合生成血红素。在铅负荷增高的情况下，铁络合酶受到抑制，原卟啉在红细胞内堆积。红细胞原卟啉（erythrocyte protoporphyrin，EP）90%以锌原卟啉（zinc protoporphyrin，ZnPP）形式存在[33]。用血液荧光法测得的是ZnPP，用抽提法测定时，抽提过程中将锌从卟啉环中分解下来，因此测得的是总的原卟啉即EP，也称为游离原卟啉（free erythrocyte proporphyrin，FEP）。尽管两种方法在原理上有所不同，测定的化学物质也不一样，但EP、ZnPP和FEP三者在数值上非常接近，三者的临床意义也都相同，可以不加严格区分[34]。

无论是儿童还是成人身上，EP与血铅水平存在着良好的相关性。在儿童血铅水平在0.724～0.965μmol/L时，EP的变化即出现[35]。在成人，引起EP变化的血铅阈值为1.207～1.448μmol/L[36]。在铅暴露后，铅对血红素合成的影响只发生在新形成的红细胞内，而对已经形成的成熟红细胞没有影响。因此，EP的升高常在血铅升高之后数周才出现。而在铅暴露停止，血铅水平回落后，EP水平要等到低血红素的红细胞自然死亡，完全有血红素正常的红细胞替代时才完全回复。红细胞的转换率为0.8%，自然寿命为120天，因此，较长时间的铅暴露后即使暴露停止，EP要等到120天左右方才回复到原有水平[37]。

由于EP与铅毒性之间的良好剂量—效应关系，以及EP测定快速、简便、经济的优点。自70年代中期起，EP一直作为筛查铅毒性作用的最主要示标，获得很高的临床评价[37]。根据1985年的美国CDC儿童铅中毒指南，EP超过0.622μmol/L提示可能的铅毒性作用。然而，由于人群中血铅水平逐渐降低的总体趋势，EP筛查铅中毒的实用意义也受到挑战。McElvaine等[38]研究发现，EP对血铅水平在0.483～1.207μmol/L时的低水平铅暴露并不敏感，而这一血铅水平已明确对儿童健康有害。在该项研究中发现，EP测定对血铅水平在1.448μmol/L以上者的检测率为87%，对血铅水平在0.724μmol/L以上者的检测率为35%，对血铅在

0.483μmol/L以上者的检出率仅25％。也就是说，75％的血铅超过0.483μmol/L的儿童不能通过测定EP被发现，这显然不能满足儿童铅中毒筛查的需要。因此，在最近的CDC报告中，首次提出，EP不再作为儿童铅中毒筛查的主要手段。

但是，EP对铅中毒的诊断意义不仅仅限于铅中毒的筛查。Markowitz等[39]研究发现，EP测定对驱铅试验的结果有预测价值。EP$<$0.622μmol/L者，96％驱铅试验为阴性。在治疗过程中EP水平持续下降常提示治疗有效。

EP对光敏感，因此在标本送检过程中应注意避光，并应尽快进行测定。EP增高除了见于铅中毒外，还见于缺铁性贫血、感染和某些先天性卟啉代谢异常性疾病[37]。

三、驱铅试验

驱铅试验，又称挑拨试验（provocative test）或铅代谢试验（lead mobilization test），主要通过观察机体对螯合剂$CaNa_2EDTA$的驱铅反应，判断机体的铅负荷。本试验探测的仅仅是储存池以外的组织和血液中的“可游动铅”，这部分铅是对健康的威胁最大的。这部分铅的量越大，该试验呈阳性的可能性也越大。研究发现，驱铅试验结果与血铅水平有良好的相关性。几乎所有血铅水平在2.172μmol/L以上的儿童，驱铅试验均阳性。血铅在1.689～2.123μmol/L的儿童，76％呈阳性，血铅1.207～1.641μmol/L，35％呈阳性[40]。最近的研究还表明，该试验结果与骨铅测定的结果也有很好的一致性[41]。

试验的方法如下[42]：试验前嘱患儿排空膀胱。按500mg/m^2的剂量肌注$CaNa_2EDTA$（常以普鲁卡因配成0.5％浓度以减少肌注时的疼痛）。用经无铅处理的器皿收集8小时尿液，测定8小时尿量（L）和尿铅浓度（μg/L），以下列公式计算出每毫克EDTA的排铅量I：

$$I=\frac{\text{尿量（L）}\times\text{尿铅浓度（}\mu g/L\text{）}}{CaNa_2EDTA\text{（mg）}}$$

I>0.6：挑拨试验阳性；I≤0.6：挑拨试验阴性。

进行该项检查时应注意2个问题：

1．如病史、体检和生化检查提示患儿同时有缺铁情况，应在补铁后再行挑拨试验，因为缺铁可能增加该项检查的假阴性率[43]。

2．集尿器皿应在事先进行无铅处理，以确保尿铅测定结果准确。

第二节　儿童铅中毒的分级

虽然评价机体铅负荷的方法有许多种，但目前在儿童铅中毒的诊断和分级上主要依照血铅水平。根据1991年美国CDC的儿童铅中毒指南，儿童的血铅水平可分为5级，用以表示不同的铅负荷状态[44,45]。

Ⅰ级：<0.483μmol/L（<10μg/dl）；

Ⅱ-A级：0.483～0.676μmol/L（10～14μg/dl）；

Ⅱ-B级：0.724～0.917μmol/L（15～19μg/dl）；

Ⅲ级：0.965～2.123μmol/L（20～44μg/dl）；

Ⅳ级：2.172～3.330μmol/L（45～69μg/dl）；

Ⅴ级：≥3.378μmol/L（70μg/dl）。

目前认为，Ⅰ级是相对安全的血铅水平，而Ⅱ～Ⅴ级属于不同程度的铅中毒。

参考文献

1　Graziano JH. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. Clin Chem, 1994, 40：1387

2　Ong CN, et al. Lead in plasma and its relationships to other biological indicators. Ann Occup Hyg, 1986, 30：219

3　Delves HT, et al. Temporal stability of blood lead concentrations in adults exposed only to environmantal lead. Huamn Toxicol, 1981, 3：279

4　Mushak P. The monitoring of human lead exposure. In：Needleman HL, ed. Huaman Lead Exposure. Boca Raton：CRC Press, 1992. 45－61

5　Schlenker TL, et al. Screening for pediatric lead poisoning：Comparability

of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. JAMA, 1994, 271: 1346

6 Schonfeld DJ, et al. Screening for lead poisoning in an urban pediatric clinic using samples obtained by fingerstick. Pediatrics, 1994, 94: 174

7 沈晓明，等．微量血无火焰原子吸收光谱法血铅测定方法的建立．微量元素和健康杂志，1994，11：43

8 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991, 81—86

9 Verebey K, et al. Blood collection and analytical considerations in blood lead screening in children. Clin Chem, 1995, 41: 469

10 Boone J, et al. Comparison of interlaboratory results for blood lead with results from a definitive method. Clin Chem, 1979, 25: 389

11 Miller DT, et al. Determination of lead in blood using electorn thermal atomisation atomic absorption spectrometry with a L'vov platform and matrix modifier. Analyst, 1987, 112: 1701

12 Deating AD, et al. Determination of lead in teeth by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. Analyst, 1987, 112: 1381

13 Rosen JF. Development of L- line X- ray fluorescence instrumentation and its applications to in vivo measurement of lead in bone. Advances in X—Ray Analysis, 1995, 38: 573

14 Chettle DR, et al. Lead in bone: Sampling and quantitation using K X—rays excited by 109Cd. Environ Health Perspect, 1991, 91: 49

15 Committee on Measuring Lead in Critical Populations: Measuring Lead Exposure in Infants, Children and Other Sensitive Populations. Washinton DC: National Academy Press, 1993. 227—252

16 Slatkin DN, et al. Radiation risk of L— link X— ray fluorescence measurements of tibial bone lead: Radio epidemiologic considerations. Radiat Por Dosimetry, 1991, 37: 111

17 Rosen JF, et al. Trends in the management of childhood lead poisoning. Neurotoxicolgy, 1993, 14: 211

18 Rosen JF, et al. Bone lead content assessed by L— line x—ray fluorescence in lead—exposed and non—lead—exposed suburban populations in the United States. Proc Nat Acad Sci, 1993, 90: 2789

19 Kalef—Ezra JA, et al. Radiation risk to the human conceptus attributable

to measurement of maternal tibial bone lead by L—line X—ray fluorescence. Health Phys, 1990, 58: 217

20 Bloch P, et al. Measurement of lead content of children's teeth in situ by X—ray fluorescence. Phys Med Bio, 1977, 22: 56

21 Grandjean P, et al. Analysis of lead in circumpulpal dentine of deciduous teeth. Ann Clin Lab Sci, 1984, 14: 270

22 Smith M. The effects of low— level lead exposure on children. In: Smith MA, Grant LD. eds. Lead Exposure and Child Development: An Internation Assessment. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989. 3—47

23 Smith M, et al. The effects of lead exposure on urban children: The Institute of Child Health/Southampton study. Dev Med Child Neurol, 1983, 47 (Suppl): 1

24 Laker M. On determining trace element level in man: The uses of blood and hair. Lancet, 1982, 2: 260

25 Haeger—Aronsen B, et al. Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. Arch Environ Health, 1971, 23: 440

26 Hernberg S, et al. Erythrocyte delta— aminolevulinic acid dehydrase in new lead exposure: a longitudinal study. Arch Environ Health, 1972, 25: 109

27 Tola S, et al. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: a prospective study. Br J Ind Med, 1973, 30: 134

28 Meredith PA, et al. Erythrocyte delta— aminolaevulinic acid dehydratase activity and blood protoporphyrin concentrations as indices of lead exposure and altered haem—biosynthesis. Clin Sci, 1979, 56: 61

29 Abdulla M, et al. ALA—dehydratase activation by zinc. Enzyme, 1971, 12: 708

30 Moore MR, et al. An evaluation of the use of haem biosynthetic parameters in the detection of industrial and environmental lead exposure: delta—aminolaevulinic acid and coproporphyrin. Biochem Soc Trans, 1979, 7: 37

31 Chisolm JJ, et al. Indicators of internal dose of lead in relation to derangement in heme synthesis. Johns Hopkins Med J, 1975, 137: 6

32 Astrin KH, et al. σ-Aminolevulinic acid dehydratase isozymes and lead toxicity. Ann NY Acad Sci, 1987, 514: 23

33 Gotelli GR, et al. Simultaneous liquid—chromotagraphic determination of zinc protoporphyrin IX, protoporhyrin IX, and coproporphyrin in whole blood. Clin Chem, 1980, 26: 205

34 Stanton NV, et al. Empirically determined leadpoisoning screening cutoff for the protofluor—zhematofluorometer. Clin Chem, 1989, 35: 2104

35 Hammond PB, et al. Dose—effect and dose—response relationships of blood lead to erythrocytic protoporphyrin in young children. Environ Res, 1985, 38: 187

36 Grandjean P, et al. Erythrocyte Zn— protoporphyrin as an indicator of lead exposure. Scand J Clin Lab Invest, 1978, 38: 669

37 Committee on Measuring Lead in Critical Populations: Measuring Lead Exposure in Infants, Children and Other Sensitive Populations. Washington DC: National Academy Press, 1993 143—190

38 McElvaine MD, et al. Evaluation of the erythrocyte protoporphyrin test as a screen for elevated blood lead levels. J Pediatr, 1991, 119: 548

39 Markowitz ME, et al. Predictors of lead mobilization test results: There is a place for erythrocyte protoporphyrin levels in the management of childhood lead poisoning. Pediatrics, 1996, 98 (2) : 199

40 Markowitz ME, et al. Need for the lead mobilization test in children with lead poisoning. J Pediatr, 1991, 119: 305

41 Rosen JF, et al. L—line X—ray fluorescence of cortical bone lead compared with the lead mobilization test in lead toxic children: Public health implications. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86: 685

42 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991. 51—64

43 Markowitz ME, et al. Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication. J Pediatr, 1990, 116: 360

44 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991. 1—5

45 Piomelli S. Lead poisoning. In: Nelson WE, et al. eds. Textbook of Pediatrcs. 15th edition. Philadelphia: W.B. Sauders Company, 1996. 2010—2013

（沈晓明）

第九章

儿童铅中毒的处理

儿童铅中毒的处理，应遵循健康教育、环境干预和临床治疗相结合的原则。其中，健康教育是基本手段，环境干预是根本办法，对中度以上铅中毒，临床治疗是重要环节，三者的有机结合是成功处理儿童铅中毒的基本保证。

第一节　不同血铅水平儿童铅中毒的处理原则

健康教育、环境干预和临床治疗是处理儿童铅中毒的三个手段。但是，根据有无临床症状和血铅水平高低等情况的不同，应有所偏重。对症状性铅中毒患儿，需要三管齐下。对无症状性铅中毒，血铅水平在0.483～0.965μmol/L 者，以健康教育和环境干预为主，对血铅水平在0.965μmol/L以上者，才同时需要临床处理[1]。

一、无症状性铅中毒

根据美国CDC最近的建议，对无症状性铅中毒的处理方法主要依据血铅水平。原则如下[1]：

（一）Ⅱ级（血铅 0.483～0.965μmol/L）

属轻度铅中毒。该组儿童应每 3 个月进行一次血铅测定，动

态观察血铅水平的变化。健康教育是对血铅水平在这一范围内儿童的主要干预方式。儿科医师应给予针对性的健康教育和营养指导，因为有些营养素能或多或少地在体内拮抗铅的毒性作用或减少铅的吸收，有利于降低血铅。有条件的地方可在公共卫生专业人员的参与下，在居住和活动的社区范围内，寻找可能的铅暴露源，并设法脱离之。一般情况下，这一血铅水平往往不一定能找到单一的、明显的铅污染源。

（二）**Ⅲ级**（血铅 0.965～2.123μmol/L）

属中度铅中毒。应在 1 周内复查血铅，如结果得到证实，应有环境监测专家上门家访，察看室内铅暴露情况，协助在居住和生活环境周围寻找可能的铅源并作相应处置。血铅在 0.965μmol/L 以上时，往往能找到特异性的铅暴露源，发现铅源并对此进行干预，是该级铅中毒处理的关键。除此之外，还需进行病史、体检和有关特殊检查。

1. 病史　病史收集过程中应重点注意有无与铅中毒有关的症状，如腹痛、头痛、头晕、呕吐、便秘等；有无发育和行为异常，如智能低下、多动和（或）注意力障碍、语言障碍、听力损害等；有无铅中毒的既往史、家族史及与铅暴露有关的状况，如居住或活动场所（如学校或幼托机构）附近有铅作业工厂或靠近汽车流量大的公路；父母是否从事铅作业劳动。由于铅在自然界中存在非常广泛，因此病史中未能发现铅接触的历史并不能否定铅暴露的存在。

2. 体格检查　体检应着重于神经系统检查和心理发育评价，并注意有无营养不良及贫血等使儿童对铅中毒易感性增高的情况。如存在这种情况，则应该在铅中毒治疗前或治疗过程中纠正这些异常，不然难以取得理想治疗效果。

3. 实验室检查　包括铁营养状况的评价和 EP 测定。铁营养状况的评价应包括血红蛋白、红细胞压积、网织红细胞计数、血清铁、总铁结合率、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白等生化测定。EP 虽已经不是铅中毒诊断的必备条件，但对预测驱铅试验的反应和判断治疗效果仍有一定临床价值。如，EP<0.889μmol/L 时，90%

的中度铅中毒儿童 EDTA 挑拨试验呈阴性；如治疗过程中 EP 持续下降提示治疗有效。外周血中找到点彩红细胞对儿童铅中毒的诊断意义并不大[1]。

4. 驱铅试验　这是一种治疗性诊断手段，目的是判断患儿对驱铅治疗（或称螯合治疗）的反应，以指导进一步的治疗措施。驱铅试验阳性，该病例应进行驱铅治疗（参照Ⅳ级铅中毒处理）；驱铅试验阴性，则参照Ⅰ级处理，该病例应每月随访一次，如血铅水平持续在该范围内，1～3 月后可重复驱铅试验。该试验的具体方法见第七章第一节。

（三）Ⅳ级（血铅 2.172～3.330μmol/L）

属重度铅中毒。应在 48 小时内复查血铅，如获证实，应在 48 小时内收治入院，以 CaNa2EDTA 进行驱铅治疗，同时进行环境勘查和干预。

（四）Ⅴ级（血铅超过 3.620μmol/L）

属极重度铅中毒。应立即复查血铅，如获证实，立即收治入院，以 CaNa2EDTA 和二巯基丙醇（BAL）联合进行驱铅治疗，同时进行环境勘查和干预。

二、症状性铅中毒

对血铅水平在 2.172μmol/L 以上，并伴随与铅中毒有关的临床症状之一者，应以症状性铅中毒对待，处理原则同第Ⅴ级铅中毒。

第二节　健 康 教 育

健康教育对儿童铅中毒的治疗起着重要作用，也是儿科医生和保健工作者需要做的工作之一。不管是轻度或重度铅中毒，健康教育均能起到其他医学和环境干预无法替代的作用。特别是在儿童的血铅水平不太高时，不一定能找到特异性的铅暴露源，由于此时铅负荷不高，机体对驱铅治疗的反应性较差，临床治疗达不到应有的效果。在这种情况下，健康教育显得尤为重要。

研究发现，儿童得不到适当的照料和足够的营养补充能导致

儿童对铅中毒的易感性增高和血铅升高[2]，而这些状况都可能通过对父母的健康教育得到改善。研究也证明，血铅水平在0.483～0.965μmol/L 时，仅仅通过对父母的健康教育和指导，调整儿童的行为和膳食结构，就可以使血铅水平明显下降。Kimbrough 等[3]报道了对 490 名儿童的研究，这些儿童来自一个以 20 年代建造的住房为主的社区，儿童平均血铅水平为 0.724μmol/L。血铅测定后，研究者通过家庭访问向家长讲解铅中毒对儿童的潜在危害，环境中铅的来源，告诫儿童不要将非食物物品（如玩具、文具、手指等）放入口内，要勤剪指甲勤洗手，以及其他一些与铅吸收有关的营养常识。其间不进行任何环境方面的干预。4 个月后，再次进行血铅测定时，儿童平均血铅水平下降到 0.376μmol/L。8 个月后再对其中的 30 名儿童进行血铅测定，血铅水平仍维持在低水平（0.386μmol/L）。这项研究的存在问题是没有设立阴性对照组。但研究者指出，一组儿童在头 4 个月内血铅水平下降 50%，在此后的 8 个月内血铅水平不再进一步下降，这应能基本排除血铅下降是自然过程的可能。研究者的结论：就轻度铅中毒而言，对家长和儿童的健康教育是最有效、廉价、可行的干预手段。

健康教育的内容根据铅暴露源的不同而异，应包括几个方面[1]：

1. 一般知识介绍　儿科医师应向家长讲解什么是儿童铅中毒，儿童体内的铅是从哪儿来的，铅对儿童的健康有什么危害，患了铅中毒怎么办等问题，使家长对儿童铅中毒在概念上有一基本的了解。

2. 行为指导　以往许多研究已经表明，儿童体内铅大多数是通过许多人为的不当行为而进入体内的。行为指导的目的是通过对家长的教育，规范家长和儿童的行为，特别是杜绝一些能将环境中的铅带入儿童体内的危险行为，以切断铅自环境进入体内的通路。具体内容包括：

(1) 儿童应养成勤洗手的好习惯，特别注意在进食前洗手。来自空气污染的环境中的铅尘可在儿童玩耍时玷污双手。研究发现，即使是生活在无特别铅暴露源的普通环境中的儿童，在一天的玩

耍后手上也沉积一定量的铅尘，如不注意经常清洗双手，很易随进食或通过正常的手-口动作进入体内，长久如此足以造成铅负荷的增高[4]。

（2）应给小儿勤剪指甲，指甲缝是特别容易匿藏铅尘的部位。

（3）经常清洗儿童的玩具和其他一些有可能被小儿放到口中的物品。

对1～5岁的儿童，由于这一年龄阶段的有许多探究性行为，活动的范围广；另一方面，作为正常的行为发育过程，这些儿童有较多的手-口动作，所以上述几点尤其重要。

（4）位于交通繁忙的马路附近或工业区附近的居室，应尽可能经常地用湿揩布抹去儿童能触及部位的灰尘。食品和奶瓶的奶嘴上面要加罩。

（5）不要带小孩到汽车流量大的马路和铅作业工厂附近散步，玩耍。

（6）直接从事铅作业劳动的工人在下班前必须按规定洗澡、更衣后才能回家。即使是工间为小孩喂奶，也必须洗手、更衣。工作场所可能存在铅污染的工人和终日在马路边工作的人员（如交通警察、公路收费处服务人员、停车场管理人员等），在下班前也应更衣、洗手。不要将工作服和家人、小孩的衣服一起洗涤。

（7）以煤作为燃料的家庭应尽量多开窗通风。

（8）儿童应少食某些可能含铅较高的食物，如普通皮蛋、爆米花等。

（9）每日早上用自来水时，应先将水笼头打开约1～5分钟，使前一晚囤积于自来水管道中，可能遭到铅污染的部分水放弃（早年自来水管材料中含铅较高），切不可将早上的前一段自来水用以烹食和为小孩调制奶粉。

3. 营养指导　研究已经证明，在营养不良，特别是膳食中缺钙、缺铁和缺锌时，儿童对铅的吸收率高，对铅毒性的易感性也高。因此，在日常生活中应注意营养的调整。

（1）儿童应定时进食，空腹时铅在肠道的吸收率成倍增加。

（2）保证儿童的膳食中含有足够量的钙。含钙丰富的食物有：

乳制品、豆制品、动物骨骼等。

(3) 保证儿童的膳食中含有足够量的铁。含铁丰富的食物有：动物肝脏、动物血、肉类、蛋类等。

(4) 保证儿童的膳食中含有足够量的锌。含锌丰富的食物有：肉类、海产品（特别是贝类）等。

第三节 环 境 干 预

环境干预是治疗儿童铅中毒的根本手段。如果环境中的铅得不到彻底去除，患儿即使经驱铅治疗将体内的铅排尽，回到铅污染环境后又会有大量的铅吸收入体内，使铅负荷在短期内急剧升高。因此，对血铅水平在 0.965μmol/L 以上的儿童，都应该尽可能地进行环境干预[1]。

环境干预包括发现铅源和去除铅源两个方面。在美国和许多西方发达国家，环境中铅的来源已经逐渐变得比较单一，老式住房中的含铅油漆是其主要问题，有含铅汽油和工业排污引起的大环境铅污染已不再是主要因素。因此，环境干预的主要任务是对单一的住房进行含铅油漆的勘查，如果存在这方面的危险因素，则可通过清除含铅油漆，达到去除铅源的目的。但在我国，情况远较此复杂，除了室内环境的污染起着重要作用外，工业废气和含铅汽油对大气的污染等大环境问题仍然是儿童血铅增高的主要问题。大环境的污染容易发现，但不易在短期内去除。这可能成为我国控制儿童铅中毒的最大难点。然而，由于儿童极大部分时间都处于小环境内（如家庭或托儿所、幼儿园等），大环境的铅在相当程度上也是通过污染小环境影响儿童的，因此，对个体来说，对小环境进行铅的勘查，并设法去除所发现的铅仍然是可能的。

一、环境中铅源的勘查

对大环境铅污染状况的确定，可通过问卷和大气铅浓度的检测。问卷应主要注重居室周围有无铅作业工厂或可能与铅作业有关的工业、交通繁忙的公路，以及这些污染源与居室的距离和相对方位。家庭成员的职业性铅接触史及他们的个人卫生习惯，也

应该是问卷的重要内容。关于大气铅测定，目前存在的主要问题是，现行标准 1.5μg/m^3 已沿用 10 数年，而在此期间，由于研究的深入，儿童铅中毒的标准已几度修订，因此，相应修订大气质量标准已经势在必行。

大环境中的铅往往通过小环境的媒介作用影响个体，所以，环境中铅源的勘查主要就小环境而言。勘查的示标主要有内墙油漆（或涂料，下同）中的铅、尘埃中的铅、自来水中的铅等。采样、测定方法和标准如下。

（一）涂料中铅含量

有两种方法测定涂料中的铅含量。传统的方法是刮取 1～2cm^2 面积中的油漆层，送实验室经 AAS 进行铅定量，推算出单位面积（常用 cm^2）的铅含量。新的方法是利用一种 X 线荧光衍射仪（X-ray fluorescence instrument）直接测定内墙或桌面上油漆的含铅量，它的问世大大简化了油漆中铅含量测定的方法。该方法的原理和骨铅测定的原理完全相同，只是由于通常油漆中的含铅量远高于骨铅量，对仪器的精密度要求相应降低。由于该仪器小巧便携，即时可得出检测报告，目前已经基本取代传统的方法[5,6]。

油漆中铅含量的安全值为小于 0.7mg/cm^2[5]。

（二）室内尘埃中铅含量

室内尘埃中的铅（尘铅）是表示各种来源的铅污染的总和，是反映室内铅污染程度的较可靠的单一示标。标本用擦拭取样法（wipe sampling）收集，步骤如下[6]：

1. 选择标本采集的部位。一般可选室内不易涉足的区域，如桌、椅下面等，不宜选走道为采集尘埃标本的部位。

2. 圈定一 0.3m×0.3m 的区域。

3. 取一盒一次性消毒湿纸巾。打开盖后丢弃第 1 块纸巾。所用的纸巾事先应经测定确认无铅。

4. 戴一次性无滑石粉的橡胶手套后，取第 2 块纸巾放入一 50ml 之离心管中，作为采样前空白对照。

5. 取第 3 块纸巾以“S”型用力擦拭采样部位的表面，先做南北向的擦拭，再做东西向擦拭，每擦一遍后将纸巾对折，交替擦

拭 4 遍（两个方向各 2 遍）后，将纸巾塞入一 50ml 之离心管中。用同样方法收集 10 个标本，分别放入 10 个离心管中。

6. 收集完第 10 个标本后，换手套，然后取下一块纸巾放入一 50ml 之离心管中，作为采样后空白对照。

上述标本标号后送实验室后，用石墨炉 AAS 法进行血铅测定。然后计算出每平方米面积尘埃中的铅含量。尘埃中铅含量的安全值为小于 1. 1mg/m^2[6]。

（三）自来水中铅含量

采样步骤[6]：

1. 选择厨房中的自来水笼头进行采样。

2. 事先通知住户在深夜 12 时后不再用次日要采样的水笼头。

3. 采样宜安排在上午进行。采样前应查看水池是否干燥，以确认近数小时内未用过水笼头。

4. 用内盛 2.5ml 的 50%硝酸（分析纯）的 250ml 容量的玻璃容器，作为收集第 1 个标本的容器。将容器接在笼头下面后慢慢开启水笼头，使自来水缓缓流入容器直至满 250ml。移开容器，但不关闭水笼头。

5. 用内盛 2.5ml 50%硝酸（分析纯）的 1000ml 容量的玻璃容器，作为收集第 2 个标本的容器。将容器接在开着的笼头下面，使自来水缓缓流入容器直至满 750ml 后移开。

6. 使水继续流约 5 分钟，用内盛 2.5ml 的 50%硝酸（分析纯）的 250ml 容量的玻璃容器，作为收集第 3 个标本的容器。将容器接在开着的笼头下面，使自来水缓缓流入容器直至满 250ml 后移开。

7. 3 个样本需用 pH 试纸测定酸碱度（试纸事先应经测定确认无铅），水样的 pH 均应<2。否则在送样时应将确切的 pH 值报告实验室。样品以石墨炉 AAS 进行铅定量。自来水中铅含量的安全值为小于50μg/L[6]。

二、环境中铅源的去除

环境中铅的去除因铅源不同而方法有异，也没有标准化方法可循，原则如下：

如室内油漆中含有铅，应将其彻底铲除后涂以新的油漆。在铲除油漆时，小孩不应仍住在室内。如果墙上的含铅油漆尚未剥脱，也可简单将其用新的油漆覆盖。

如尘埃中含铅量高，应进一步分析其来源，并针对来源作相应处理。

如自来水中含铅量超标，应通知自来水公司或环保部门。

第四节　驱　铅　治　疗

驱铅治疗又称螯合治疗，是通过驱铅药物结合血液和组织中的铅，使铅与药物的结合物经小便和（或）大便排出，达到降低体内铅负荷，阻止铅继续对机体产生毒性作用的目的[7]。

一、驱铅治疗的意义

对有驱铅治疗指征的儿童，驱铅能明显降低机体内的铅负荷量，并防止进一步铅毒性作用的产生[8]。但对驱铅治疗是否对已经产生的毒性作用有逆转的作用，则仍有不同意见。研究发现，驱铅后随着血铅水平下降，EP 和 σ－ALAD 等血液生化示标随即改善[9]。铅毒性作用所致的维生素 D_3 活力的下降，也随着驱铅治疗而恢复[10]。铅对促甲状腺素和生长激素的抑制作用，也在血铅水平下降到 1.979μmol/L 以下时恢复[11]。Ruff 等[12]对 154 例 13～87 月龄的铅中毒患儿进行驱铅治疗前后的智能发育研究，发现在经 $CaNa_2EDTA$ 驱铅治疗后 6 个月，儿童于血铅水平回落的同时，在蓓蕾儿童发育量表和斯丹福-比内发育量表上的得分也有回升，大约血铅水平每下降 0.145μmol/L，发育商或智商上升 1 分。但也有研究认为，一次驱铅治疗只能排出机体总铅负荷的约 2%，并且，驱铅治疗到底能从脑组织中清除多少铅还尚不清楚[13]。

驱铅治疗能防止铅毒性作用的进一步发展，对这一点绝无异

议。患儿的年龄越小，进行驱铅的意义也越大。一方面，年幼儿童铅暴露时间短，在骨储存池中的铅量也相对较小，这样使得每一疗程从机体中排出铅的相对量较大（可能占总铅量的 30%，甚至更多）。另一方面，发育中的中枢神经系统可能较发育完善的大脑对铅的神经毒性作用有大的恢复潜力，使发育损害随血铅下降恢复的可能性更大[7]。

驱铅治疗降低铅负荷的作用有一个前提，即环境中的铅已经得到妥善处置。在进行驱铅治疗时，需确保患儿已经脱离铅源。在未脱离铅暴露源的情况下进行驱铅治疗，有时反而会增加铅的吸收[1]。

二、驱铅治疗的指征

根据 1991 年美国 CDC 儿童铅中毒防治指南[1]，驱铅治疗的指征是：

1. 儿童血铅水平在 2.172μmol/L 以上；
2. 儿童血铅水平在 1.207～2.123μmol/L，同时驱铅试验阳性。

儿童血铅水平在 1.207μmol/L 以下不予驱铅治疗。

上述指征目前为大多数铅中毒治疗中心所采纳。

考虑到驱铅试验步骤复杂、费钱费时，也有人提议对血铅水平在 1.207～2.123μmol/L 的铅中毒患儿，不根据血铅水平来决定是否进行驱铅治疗，而是根据以下标准衡量[7]：①有其他反映铅毒性作用的生化示标改变，如 EP 增高，σ-ALAD 降低等；②患儿年龄在 2 岁以下；③经环境干预 2～3 月后血铅水平仍持续升高。符合上述三项之一，血铅水平在 1.207～2.123μmol/L 的铅中毒患儿也应给予驱铅治疗。

三、驱铅治疗的药物

理想的驱铅药物应具备以下一些特征：①能降低靶细胞的铅负荷；②能预防或改善铅毒性引起的功能损害；③对其他元素在机体内的代谢没有影响；④药物本身没有毒性作用或毒性作用很

小[14]。目前，比较符合这些条件、临床上应用较多的驱铅药物有以下几种。

（一）依地酸二钠钙

依地酸二钠钙（calcium disodium edetate，或 $CaNa_2EDTA$）是儿童铅中毒最常用的治疗药物。该药用以治疗铅中毒和其他重金属中毒已有 50 年的历史。

1. 药理学　$CaNa_2EDTA$ 结合铅后从肾脏排出，可使尿铅水平较未用药时上升 20～50 倍。该药不能进入红细胞，因此仅仅能排出细胞外液的铅，而对红细胞内的铅没有影响[14]。药物在吸收入人体后主要分布于细胞外液，脑脊液的药物浓度中也可达到血浆浓度 5%。药物能很容易地通过胎盘，在胎儿体内的分布和母体内差不多。静脉给药时药物在血液中的半衰期为 20～60 分钟。给药后 1 小时，可从小便中排出总药量的 50%，24 小时后可排出 95%。正常的肾功能为药物代谢所必需[15]。研究发现，注射 $CaNa_2EDTA$ 后，在血液中药物浓度上升的同时，血铅和脑组织中的铅均会一过性上升。据认为，此对铅性脑病的治疗不利[16]。Chisolm[17]研究发现，单独以 $CaNa_2EDTA$ 治疗儿童铅中毒脑病并不能降低其病死率，此可能与用药后脑组织中铅浓度反而上升有关。也正是因为这个原因，目前对铅性脑病的治疗方案是先用二巯基丙醇，待二巯基丙醇发挥作用，同时肾脏开始泌尿后再开始用 $CaNa_2EDTA$。

2. 用法　$CaNa_2EDTA$ 口服吸收效果极差，吸收率仅 5%。同时还发现，口服给药不但无任何药理作用，反而增加铅的吸收[18]。因此，$CaNa_2EDTA$ 必须肠道外给药。静脉注射是首选方法。

$CaNa_2EDTA$ 主要用于血铅水平超过 2.172μmol/L 的儿童或血铅在 1.207～2.123μmol/L 之间者，但驱铅试验呈阳性的铅中毒患儿。$CaNa_2EDTA$ 用量为每天 1000mg/m^2，用右旋糖苷或生理盐水配制成 0.5%浓度后静脉滴注或分次静脉注射。5 天为一疗程。如果在第 1 疗程结束后 7～14 天内，血铅水平再次上升至 2.172μmol/L 以上，可再给予第 2 疗程的 $CaNa_2EDTA$[1]。

治疗期间应注意：①切不可以 Na_2EDTA 替代 $CaNa_2EDTA$，

前者在治疗过程中会引起严重低钙，甚至惊厥和死亡[1]；②肾功能障碍的病人不宜用 $CaNa_2EDTA$；③治疗期间应监测肝、肾功能。尿常规中出现蛋白和细胞有形成分，血尿素氮、肌苷升高提示肾功能受累，应该停药。在治疗的第 5 天，肝转氨酶可能上升。但一般情况下，这是一过性的，治疗停止后约 1 周内可恢复到原来水平；④$CaNa_2EDTA$ 在驱铅的同时，也排出其他元素，如锌、铁等，治疗期间血清锌可降低 30%～40%。因此在驱铅治疗结束后，应注意监测和补充上述元素。但如果在驱铅治疗期间补充这些元素，会降低药物的驱铅效果[8]。

（二）二巯基丙醇

二巯基丙醇(Dimercaprol)，也称英国抗路易斯毒气剂(British antilewisite，BAL)，是 40 年代合成用于治疗路易斯毒气中毒（砷中毒）的解毒药。1947 年开始报道用以铅中毒的治疗，1950 年的报道证实能大大降低儿童铅中毒脑病的病死率[19]。

1. 药理学　2 个分子的 BAL 能结合 1 个原子的重金属，形成一稳定的络合物。药物和铅形成的络合物可经大便或小便排出。大部分药物经胆汁分泌后经肠道排泄，因此，在肾功能损害情况下也能应用。药物能深入红细胞内，因此对红细胞内的铅也有螯合作用。在动物实验中，BAL 比 $CaNa_2EDTA$ 有较高的清除骨铅的能力，但清除肾脏、脑组织和软组织中铅的能力则逊于 $CaNa_2EDTA$[20]。肌注给药后 30～60 分钟血药浓度达高峰，药物的降介代谢在 4 小时后基本结束[21]。

2. 用法　BAL 不溶于水。临床上使用的制剂是 10%的油剂，供深部肌肉注射用。BAL 主要用于血铅水平超过 3.620μmol/L、症状性铅中毒或铅中毒脑病的患儿，常与 $CaNa_2EDTA$ 合用。治疗时首先以 $75mg/m^2$BAL 深部肌注，然后以相同剂量每 4 小时肌注一次，日总剂量 $450mg/m^2$。待有尿排出时始用 $CaNa_2EDTA$，用法同前，疗程 5 天。$CaNa_2EDTA$ 用药的时间至少应在首剂 BAL 给药后 4 小时以上。治疗期间应监测肝、肾功能和水、电解质平衡。如在第 1 疗程结束后 5～7 天内血铅水平又上升至 2.172μmol/L，可单用 $CaNa_2EDTA$ 进行第 2 疗程。

治疗期间应注意：①对 G-6-PD 缺乏的患儿，BAL 可引起溶血，因此，只有这类病人的铅中毒有生命危险时才考虑用 BAL 作为驱铅剂。②治疗期间不能用铁剂。BAL 与铁剂有很强的结合能力，并生成具有毒性作用的络合物。③30%～50%的患儿在 BAL 治疗期间有轻度发热、肝转氨酶升高、恶心、呕吐、心动过速、出汗等不良反应，但多数情况下这些症状是一过性的，在药物代谢、排泄后消失。

（三）青霉胺

青霉胺于 1953 年被发现有鳌合重金属的作用。最早用以肝豆状核变性（Wilson's disease），起到驱铜的作用。1956 年开始用于职业性铅中毒的治疗。1970 年首次用于儿童铅中毒病例[22]。但是，在目前由于没有任何研究能够说明它比传统药物 $CaNa_2EDTA$ 和 BAL 有何优越之处，青霉胺并不是儿童铅中毒治疗方面的常用药物。在美国，甚至尚没有经国家食品和药物局（FDA）批准用于儿童铅中毒的治疗。但是也有人认为，青霉胺对血铅在 1.689μmol/L以下的铅中毒患儿的治疗安全、有效，且由于不良反应相对较小，且服药方便及有可能较长期治疗，因而，血铅水平反跳的现象较少、较轻[14]。

1. 药理学　青霉胺能与铅结合成络合物从小便中排出。口服吸收良好，1～2 小时血药浓度即能达到高峰。和铁剂同时摄入能使其吸收率下降 65%。铝、镁、制酸药和食物也能影响其吸收。药物主要在肝脏代谢，代谢产物随大、小便排出。半衰期约 1 小时[22]。青霉胺结合铅的具体机制尚不清楚。可能形式有：①铅原子与青霉胺中的单一巯基结合；②铅与毗邻的硫和氮原子结合；③两个青霉胺分子结合一个铅原子。

2. 临床应用研究　Sachs[23]用青霉胺治疗 1001 例儿童铅中毒。经每日 20～25mg/kg 共 4 周的治疗后，血铅水平超过 2.413μmol/L的比例，从治疗前的 8.5%下降到 3.8%。Vitale 等[24]报道对 8 例血铅水平在 3.185～3.620μmol/L 的严重铅中毒患儿的治疗结果，8 例病儿经 2 月治疗后血铅水平下降 50%。Marcus[25]研究对 67 例铅中毒治疗结果发现，84 天的治疗能使血铅水

平下降31%。Shannon 等[26]对75例血铅水平在1.207～1.930μmol/L的铅中毒儿童的研究结果是，76天的疗程能使血铅水平下降33%。他们另一研究[27]的对象是血铅在1.013～1.448μmol/L，在为期10周的治疗中血铅水平下降50%，疗效最满意的血铅水平可降至0.145μmol/L。

3. 用法　一般认为，青霉胺可以用于血铅水平在0.965～1.930μmol/L的铅中毒患儿[22]。治疗剂量每日25～35mg/kg。以小剂量开始可减少不良反应。如，第1周可仅用总剂量的25%，第2周用总量的50%，第3周用全量。Liebelt[22]介绍他的用药方法：治疗前应测定全血细胞计数，血小板计数、尿常规、血尿素氮和肌苷。开始剂量是每日10mg/kg，一次口服。第2周增至每日20mg/kg，分2次口服。治疗两周后随访患儿，重复上述血液和生化检查，观察皮疹和胃肠道反应等不良反应。如患儿能耐受，调整剂量至每日30mg/kg，分3次口服，此一剂量一直维持至治疗结束。治疗期间每隔2～4周随访一次，观察血液学示标、肾功能变化和有无新的不良反应出现。治疗直到血铅水平下降至0.724μmol/L以下才停止。

有下列情形之一者应立即停药[22]：①血铅水平继续升高（提示铅暴露仍在继续）；②全身性荨麻疹；③血小板计数在100×10^9/L以下；④白细胞计数在3×10^9/L以下；⑤或出现蛋白尿、血尿（红细胞>10个/高倍镜视野）、脓尿（白细胞>10个/高倍镜视野）。其次，青霉胺并不是特异性的驱铅剂，它在排铅的同时也排出其他必需微量元素如锌、铜，应在治疗同时或治疗后及时补充。但治疗同时服用铁剂会严重下降青霉胺的驱铅功效，应予避免。

（四）二巯基丁二酸

1991年1月，FDA正式批准二巯基丁二酸（Meso 2，3-dimercaptosuccinic acid，DMSA）作为口服驱铅治疗药物应用于儿童铅中毒的治疗，成为第一个正式批准口服治疗儿童铅中毒的药物。DMSA的应用成为90年代儿童铅中毒治疗方面的最主要的进展[1]。其实，DMSA并不是90年代的新药，它合成于50年代，当初是用于治疗血吸虫病

的药物。1965 年中国药理学家丁光生等[28]首先发现 DMSA 对铅中毒可达到与 $CaNa_2EDTA$ 同等的治疗效果。此后，前苏联的研究[29]也证实此一发现。在 60 年代开始，DMSA 被广泛应用于职业性铅中毒的治疗。因此，虽然目前关于 DMSA 应用于儿童铅中毒治疗的经验尚不多，但这一应用是有坚实的理论基础，是建立在长期治疗成人职业性铅中毒的经验基础上的。

与 $CaNa_2EDTA$ 和 BAL 相比，DMSA 给药方便，无需静脉或肌肉注射，易为患儿和家长接受，治疗过程中无需住院治疗，有利于降低医疗费用。与传统口服驱铅制剂青霉胺相比，DMSA 的疗效更确切肯定，并能选择性排铅，而不象青霉胺在驱铅同时也排出大量锌、铜等人体必需的矿物质。

1. 药理学　DMSA 能与铅结合成水溶性络合物从肾脏排出，但具体机制不清。DMSA 口服能不完全吸收，血药浓度在 2 小时后达到高峰，其代谢产物在口服给药后 2～4 小时可从小便中测得。药物本身和 $CaNa_2EDTA$ 一样并不进入红细胞，吸收入血后 95％与血浆蛋白结合，因此，有可能与其他一些需与血浆蛋白结合的药物如苯妥英钠、青霉素、磺胺类抗生素、解热镇痛药等有相互作用。DMSA 的半衰期为 48 小时[7,22]。药物在体内经过充分的代谢，仅有 10％以原型排出，但代谢的部位尚不清楚。动物实验表明，DMSA 的驱铅功效优于 $CaNa_2EDTA$，尤其对软组织和脑、肾组织中的铅有较强的清除能力[30]，对铅毒性所致生化变化的改善效果也较好[31]。

2. 临床应用研究　1988 年 Graziano 等[32]研究血铅水平在 1.496～2.365μmol/L、EDTA 驱铅试验阳性的儿童，将研究对象分为 4 组，前 3 组分别以每日 30mg/kg、20mg/kg 和 10mg/kgDMSA 治疗，第 4 组用常规疗程的 $CaNa_2EDTA$ 治疗。结果发现，每日 30mg/kg 的 DSMA 降血铅和逆转与铅中毒有关的生化变化的效果最佳，血铅下降和尿铅分泌均与所用 DMSA 剂量有良好剂量效果关系。但是，尿铅分泌量则以 $CaNa_2EDTA$ 组最多。研究者认为，这一血铅下降和尿铅排出数量上的分离现象，是由于 $CaNa_2$-EDTA 从骨组织中转移较多骨铅到血液中的缘故，这一过程使得

治疗过程中血铅和脑铅相对较高，对铅中毒患儿不利。DMSA 似乎较少产生这种不利的作用。这一研究另一结果是，所有 4 组患儿在停药以后均出现血铅水平反跳的现象。在停药后 2 周，每日 30mg/kgDMSA 治疗组的血铅水平回复到治疗前水平的 60%，而 $CaNa_2EDTA$ 组的血铅水平回复到治疗前的 100%的水平。在该研究小组先前进行的一项对成人的研究中[33]，也有类似结果。18 例血铅水平在 2.123～4.633μmol/L 的职业性铅中毒患者随机分成 3 组，分别以每日 30mg/kg、20mg/kg 和 10mg/kg 3 种不同剂量的 DMSA 治疗。结果发现，3 组患者经过 5 天一个疗程的治疗后，血铅水平明显下降，尿铅和红细胞 σ-ALAD 活力明显上升。其中，以每日 30mg/kg 组的效果最好，血铅水平可降低至治疗前的 30%。但是，所有 3 组患者均在治疗结束后发生血铅水平的反跳，前两组（每日 30mg/kg 和 20mg/kg）在治疗结束后 2 周的血铅水平回复到治疗前的 65%。在停药后的第 2 周（开始用药后 13～20 天），血铅水平没有明显上升，推测此时已经通过骨铅释放，使血液池和储存池之间的铅达到新的平衡。

为了控制反跳现象，他们在下一项临床研究[31]中改变了给药方案，设计了 19 天为一疗程的治疗方案。即在上述 5 天疗程的基础上再以每日 20mg/kg 或 10mg/kg 的剂量服药 2 周。研究对象为 19 名血铅水平在 2.413～3.330μmol/L 的铅中毒患儿。在接受常规 5 天一疗程的 DSMA 治疗后，研究对象即分为 3 组，第 1 组不进一步给药，第 2 组给每日 10mg/kg 的 DMSA，第 3 组给每日 20mg/kg 的 DMSA，在 14 天后，3 组血铅水平分别为治疗前的 73%、66%和 50%。因此，研究者认为，在常规给药 5 天后再维持给药 2 周，有助于减少血铅的反跳。

Liebelt 等[31]研究了 DMSA 对不同血铅水平驱铅的有效性。研究对象为 5～161 月血铅水平在 0.965～2.896μmol/L 的铅中毒儿童。以 2.172μmol/L 为界将其分为 2 组。第 1 组，23 例血铅水平在 0.965～2.123μmol/L（均值 1.496μmol/L），第 2 组，7 例血铅水平在 2.172～2.896μmol/L（均值 2.461μmol/L）。两组用统一的方案治疗，即前 5 天用每日 30mg/kg，第 6 天起续用每日

20mg/kg2 周。结果发现，两组在前 5 天血铅下降幅度相仿，分别为 60%和 58%。以后血铅反跳的程度也相仿（70%和 69%）。因而认为，DMSA 对血铅水平在 2.172μmol/L 以下的同样有效。

在动物试验中，DMSA 不但有促进排铅的作用，还有阻抑铅吸收的作用[35]。但第二个作用未能在临床研究中证实。Stremski 等[36]对 17 例血铅水平在 1.062～2.944μmol/L 的铅中毒儿童研究发现，患儿如果不脱离铅污染环境，DMSA 并不能降低血铅水平，此说明，DMSA 并不能减少铅的吸收。

临床研究结果可归纳为以下几点[37]：

（1）在疗程的第一阶段（最初的 5 天），每日 30mg/kg 剂量的 DMSA 能够使血铅水平下降到治疗前的 30%～40%。

（2）和其他驱铅药物一样，治疗后有明显的血铅水平反跳。因此，为达到满意的效果，必须要多个疗程用药。

（3）与传统制剂 $CaNa_2EDTA$ 相比，DMSA 在前 5 天的驱铅效果较优，DMSA 能使血铅水平降至原水平的 30%～40%，而 $CaNa_2EDTA$ 能将血铅水平降到原水平的 50%。DMSA 降血铅后反跳的程度也较小。

（4）DMSA 能使铅毒性所引起的代谢障碍逆转。σ-ALAD 活力上升和血铅水平下降相平行。

（5）在以每日 30mg/kg 剂量治疗时，DMSA 无明显的不良反应报道。现有资料表明，DMSA 可能较其他驱铅药物安全。

3. 用法　DMSA 在临床应用的经验尚在逐步积累中。DMSA 一般只用在血铅水平在 2.172μmol/L 以上的铅中毒患儿（用于 1 岁以下儿童的效果和不良反应尚无研究）。每一疗程为 19 天。前 5 天剂量为每次 10mg/kg，每 8 小时口服一次。第 6 天起，剂量调整为每次 10mg/kg，每 12 小时口服一次。

用 DMSA 进行铅中毒治疗时应注意：①和其他驱铅制剂一样，DMSA 不能代替环境干预和脱离铅源。在服药时，应确保所在环境中的铅污染源已经适当处理；②治疗过程中应每周监测全血细胞计数、肝转氨酶水平和血铅水平；③治疗结束时也应每周检测血铅水平；④4%的病儿在治疗过程中出现皮疹，如出现严重

皮疹应停药。其他不良反应包括胃肠道不适、恶心呕吐、腹泻、食欲下降等，出现这些胃肠道不良反应的机率为4%；出现肝转氨酶异常的机率为6%～10%；⑤如有必要，DMSA治疗可重复进行多个疗程，但两个疗程至少要相隔2周的时间。

四、驱铅治疗后的随访

通过驱铅治疗，血液中的铅被驱铅药物结合从体内排出，血铅水平迅速下降。一般驱铅疗程结束后，血铅水平均在1.207μmol/L以下。但是，由于血铅的迅速下降，血铅和骨铅之间原有的平衡被打破，大量的骨铅会向血液池转移，以求得新的动态平衡。这一过程使得血铅水平在短期内急剧回升，有时可能接近原有的水平。这种血铅水平的反跳现象在临床上颇为常见，特别在慢性铅暴露时间较长的儿童，往往要经过驱铅—血铅反跳—再驱铅—再反跳—再驱铅等多疗程的多次反复治疗后，才能将骨组织中的铅逐渐清除。

为了了解治疗以后的血铅反跳情况，应在疗程结束后的7～21天再次进行血铅测定，以决定是否有必要再次进行下一疗程的治疗。原则上用BAL或$CaNa_2EDTA$驱铅的患儿，在驱铅治疗结束后，应每周门诊随访共4～6周后，然后每月一次共12个月。用DMSA治疗的患儿，可隔周随访一次共3～4次（6～8周），然后每月一次共4～6次。随访的内容包括：血铅测定、铅中毒有关的症状和体征，以及环境状况的改善情况等[1]。

第五节　中 医 治 疗

现代医学对铅中毒的处理方法相对单一，不良反应较多，临床应用有一定的局限性，更无法用于血铅水平不很高的亚临床性铅中毒和儿童铅中毒的预防。主要药物不外两类：EDTA类金属螯合剂，以羧基（NH_2-COOH）与铅螯合而驱除，DMSA类竞争性解毒剂，以活泼巯基（—SH）夺取与细胞和酶系中结合的铅排除之。由于EDTA类药物对铅的作用并非特异性的专一功效，因此，螯合铅的同时也螯合了体内必需微量元素，在治疗过程中，有

时尿锌的排出还超过尿铅的排量，这种邪正俱伤的过络现象造成体内微量元素失衡。加之排铅不彻底，蓄积在骨组织和脏器的铅于一定条件下又能重新进入血液，再度呈现铅毒性损害。

中医药诊治疾病的独到之处，在于其思想体系是以整体观为指导，邪正兼顾，标本兼治，往往通过整体调整作用达到治疗目的。有关中医药解除铅毒，中医古代文献就有解毒方药的记载，近代却未见系统研究，见诸报道的则多以治标为主的汤剂对症治疗，如丹参活血化瘀缓解铅性腹绞痛、大承气汤通里攻下解除便秘……。但是，由于铅中毒的临床症候差异很大，除了便秘的里实证，腹绞痛的血瘀证外，尚有阴虚火旺、阳虚等各症，因而对症方剂运用有很大的局限性，根本问题的解决在于治病必求其本，铅毒未能解除，对症治疗缓解症状的作用也只是暂时的。

最近有研究显示，某些中药在中医邪正兼顾的整体观理论指导下，立法处方以解毒祛邪为本，辅以健脾理胆扶正，初步临床应用效果良好，不但能有效地降低机体的铅负荷，并与西药相比，有其不良反应小、排铅选择性高（对其他元素的代谢过程影响较小）等优点。其确切的效果有待于进一步的临床验证。

参 考 文 献

1 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991. 51－64

2 Normàn EH, et al. Lead toxicity intervention in children. J Royal Society Med, 1995, 88: 121

3 Kimbrough RD, et al. Management of children with slightly elevated blood lead levels. Pediatrics, 1994, 83: 188

4 Que HSS, et al. Evalution of efficient method to sample lead sources, such as house dust and hand dust in the homes of children. Environ Res, 1985, 38: 77

5 Mushak P. The monitoring of human lead exposure. In: Needleman HL, ed. Huaman Lead Exposure. Boca Raton: CRC Press, 1992. 45－64

6 U.S. Environmental Protection Agency, Air Quality Criteria for Lead. 4 Vols, Report No. EPA－600/8－83/028 cF, Environmental Criteria and

Assessment Office, Research Triangle Park, NC, 1986, 1
7 Mortensen ME, et al. Chelation therapy for childhood lead poisoning. Clin Pediatr, 1993, 32 : 284
8 Glotzer DE, et al. Management of childhood lead poisoning: Strategies for chelation. Pediatr Ann, 1994, 23 : 606
9 Chisolm JJ. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in children. J Pediatr, 1968, 73 : 1
10 Rosen J. Reduction in 1, 25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead poisoning. N Engl J Med, 1980, 302 : 1128
11 Huseman CA, et al. Childhood lead toxicity and impaired release of thyrotropin— stimulating hormone. Environ Res, 1987, 42 : 5524
12 Ruff H, et al. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead—poisoned children. JAMA, 1993, 269 : 1641
13 Chisolm JJ, et al. The treatment of acute lead encephalopathy in children. Pediatrics, 1957, 19 : 2
14 Goyer RA. Role of chelating agents for prevention, intervention and treatment of exposures to toxic metal. Environ Health Perspect, 1995, 103 : 1048
15 Roger SD, et al. Lead intoxication in an anuric patient: management by intraperitoneal EDTA. Aust NZ J Med, 1990, 20 : 814
16 Smith HD, et al. Lead poisoning in children and its therapy with EDTA. Ind Med Srug, 1959, 28 : 148
17 Chisolm JJ. Treatment of lead poisoning. Mod Treat, 1971, 8 : 593
18 Jugo S, et al. Influence of chelating agents on the gastrointestinal absorption of lead. Toxicol Appl Pharmacol, 1975, 34 : 259
19 Ennis JM, et al. Treatment of lead encephalopathy with BAL. Pediatrics, 1950, 5 : 853
20 Aronson AL, et al. Effect of two chelation agents on the distribution and excretion of lead. J Pharmacol Exp Ther, 1964, 146 : 241
21 Angle CR. Childhood lead poisoning and its treatment. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1993, 32 : 409
22 Liebelt EL, et al. Oral chelators for childhood lead poisoning. Pediatr Ann, 1994, 23 : 616
23 Sachs Hk. Ambulatory treatment of lead poisoning: report of 1155 case.

Pediatrics, 1970, 46: 389
24 Vitale LF. Oral therapy for chronic lead poisoning in children. J Pediatr, 1973, 83: 1041
25 Marcus SM. Experience with D-penicillamine in treating lead poisoning. Vet Hum Toxicol, 1982, 24: 18
26 Shannon M, et al. Efficiency and toxicity of D-penicillamine in low-level lead poisoning. J Pediatr, 1988, 112: 799
27 Shannon M, et al. Use of penicillamine in children with small lead burden. N Engl J Med, 1989, 32: 979
28 Ting KS, et al. Chelate stability of sodium dimercaptosuccinate on the intoxications from many metal. Chinese Medical Jounal, 1965, 51: 304
29 Kostygov NM, et al. The antidotal action of mercaptosuccinic acid and unithiol against mercury. Farmakologiia i Toksikologiia, 1958, 21: 64
30 Xu ZF, et al. Comparative mobilization of lead by chelating agents. Toxicology, 1988, 53: 277
31 Graziano JH, et al. Controlled study of meso-2, 3 -dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. J Pediatr, 1992, 120: 113
32 Graziano JH, et al. Dose—response study of oral 2, 3 -dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. J Pediatr, 1988, 113: 751
33 Graziano JH, et al. 2,3-dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. Clin Pharm Ther, 1985, 37: 431
34 Liebelt EL, et al. Efficacy of oral meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid therapy for low-level childhood plumbism. J Pediatr, 1994, 124: 313
35 Kapoor SC, et al. Influence of 2, 3-dimercaptosuccinic acid on gastrointestinal lead absorption and wholebody lead retention. Toxic Appl Pharmacol, 1989, 97: 525
36 Stremski ES. Dimercaptosuccinate as chelation agent for children with low level lead toxicity: An open pilot trial. Am J Dis Child, 1992, 146: 482
37 Jorgensen FM. Succimer: The first approved oral lead chelator. Am Family Physician, 1993, 48: 1496

（沈晓明　敖黎明　孙爱贞）

第十章

儿童铅中毒的预防

对儿童铅中毒的治疗虽然能够降低机体中的铅负荷，以避免铅毒性作用对机体的进一步损害，但是它并不能逆转正在产生和已经发生的神经毒性作用[1,2]。因此，对儿童铅中毒的预防比治疗具有更重要而积极的意义。由于铅中毒影响儿童的智力，这关系到未来数十年国民的素质、民族的兴衰和国家的强盛，因此，对儿童铅中毒的预防具有极大的社会效益。近年来，流行病学家和卫生经济学家的共同研究发现，对儿童铅中毒的预防不仅有明显的社会效益，而且还有不可估量的经济学意义。

第一节　儿童铅中毒预防的经济效益

儿童铅中毒预防的经济效益，包括直接经济效益和间接经济效益两个方面。目前的研究认为，预防所产生的直接和间接的经济效益将远远超过对该病的预防和研究的投入[3,4]，这一软课题的研究成果对推动发展中国家儿童铅中毒预防工作将起到积极作用。

一、直接经济效益

儿童铅中毒预防的直接经济效益主要在于可以避免或大幅度降低治疗和筛查本病所需之费用。

根据美国 CDC 颁布的儿童铅中毒处理原则[5]，不同程度铅中毒患儿需进行各种辅助检查（血铅测定、EP 测定、驱铅试验等及其他为鉴别诊断而作的临床检查）、不同程度的门诊和住院治疗（口服、静脉驱铅治疗和其他支持手段）及定期随访。这些费用的估算已有一些报道。Provenzano 根据 80 年代初儿童血铅水平分布和当时的临床处 理原则，估算出全国当时有儿童铅中毒引起的医疗费用约 120.6 万～257.7 万美元[6]。Schwartz[3]设定血铅大于 1.207μmol/L 需要医疗处理，根据 1989 年这些诊断 治疗项目的收费标准，推算出对每个血铅水平在 1.207μmol/L 以上儿童进行临床处理的费用约 1 300 美元。如果能通过预防将全美儿童的平均血铅水平下降 0.048μmol/L，能使 14.5 万名铅中毒儿童免于医疗处理，从而仅此一项即能节省医疗费用 189 万美元。

为了使儿童铅中毒，尤其是亚临床儿童铅中毒患儿得到早期发现和及时处理，1991 年 CDC 倡导儿童全民筛查计划（universal screening program）[5]，这一计划的中心思想是，由于事实上全美儿童均处于铅中毒的威胁之下，因此，原则上所有儿童都必须每年进行铅中毒的定期筛查，除非有相当规模的研究证实当地确无儿童铅中毒病例。对高危儿童（如居住于 60 年代以前建造的住宅者、父母从事铅作业劳动者、居住于铅污染工业区者、有铅中毒家族史者等）应相应增加筛查频度至每年数次。筛查方法为血铅测定[5]。这一计划随后得到了美国儿科学会的推荐[7]，许多州制定有相应法律以保障这一计划的实施，筛查的有效性已经得到认同。至于其花费，虽未见正式的统计数字，但无疑是十分巨大的。而在儿童铅中毒得到预防后，就不需要再进行筛查，这笔巨大的支出将可避免。

二、间接经济效益

儿童铅中毒预防的间接经济效益有几个方面。首先，可以降低有铅中毒引起的儿童生长发育障碍和学习困难所产生的医疗和教育费用，同时可以减轻由于智残给社会带来的经济压力；其次，可以降低与儿童铅中毒有关的成人疾病如高血压、肾脏疾病等产

生的医疗和其他费用；此外，还可避免由于维生素 D_3 代谢紊乱引起的一系列疾病，避免铅中毒引起的犯罪行为等。虽然有些方面的经济意义尚不能准确数量化，但其经济效益是客观存在的。

（一）降低儿童发育行为障碍和学习困难产生的医疗和教育费用

铅中毒与儿童智能发育障碍、认知发育障碍、多动和注意力障碍、听力障碍、躯体平衡障碍等中枢神经系统发育问题的关系已十分肯定[3]，虽然根据目前的研究资料尚难正确估算由此导致的医疗费用，但可以相信是十分巨大的。

铅中毒对儿童学习能力的影响也十分确定[5]。一些研究已经得出相对危险度和比数比[3]，如 de la Burde 等报道高铅儿童学业不良的危险性比低铅儿童高 7 倍，在读小学期间留级的可能性比普通儿童高 4 倍。Bellinger 等的研究发现，有铅中毒过去史的儿童在读小学时需要课外辅导方能跟上学业的比例比正常儿童高 17%。综合这类材料，Schwartz[3]估算出在血铅 1.207μmol/L 的儿童中，有 20%需要学校教师、心理学家和其他特殊教育专家 3 年的额外帮助，根据美国教育部 1989 年颁布的收费标准匡算，每个血铅高于 1.207μmol/L 的儿童，年需额外增加约 3320 美元的教育费用。

铅中毒儿童成人后由于受到躯体和心理行为方面多种因素的制约，劳动生产能力降低，加重了社会的经济负担。例如，患儿由于智能发育方面的缺陷和（或）心理行为方面的问题影响了受教育的程度，使这一特殊的人群失业率较高，即使得到工作的机会，所得到的报酬也往往较低（社会学家的研究认为，智商每下降 1 分，工资收入减少 0.9%[8]）。另一方面，这一高失业率的人群常常需要社会各种形式的救济，直接加重了政府及社会的经济负担。

（二）降低与胎儿期铅暴露有关的围生期疾病所需的医疗和其他费用

迄今为止的研究表明，胎儿期铅暴露可引起早产、低出生体重、流产、死胎、死产等围生期病理状态[9]。死胎和死产直接影响

到围生期的死亡率；早产和低出生体重也与一些死亡率极高的新生儿严重疾病（如新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿缺血缺氧脑病等），有密切因果关系。据 Dietrich 等[10]报道，在美国每年估计约有 380 名新生儿因血铅过高继发其他疾病而死亡。而更多的儿童则需要重症监护、住院治疗、门诊随访等不同程度的医疗服务。

研究还证明，胎儿期铅暴露还与儿童出生后的智能发育密切有关。如在第五章中述及，波士顿的研究表明，脐血铅水平在 0.483～1.207μmol/L 的儿童于 6～24 月龄时，其发育商较脐血铅水平在 0.145 μmol/L的儿童低 4～8 分[11]，辛辛那提的研究发现，产前孕妇血铅水平每增加 0.483μmol/L，其产下的婴儿在 3～6 月龄时的发育商将下降 6～7 分[10]。最近报道的研究还发现胎儿期铅暴露与学龄期儿童的学业成绩有关[12,13]。因此不难看出，胎儿期铅暴露不但能使围生期的医疗费用增加，还会增加因儿童时期的发育问题所产生的医疗、特殊教育和其他费用。

（三）降低与儿童铅中毒有关的成人疾病的医疗和其他费用

儿童铅中毒与某些成年期慢性疾病有关。研究发现，儿童血铅水平从 0.483μmol/L 下降到 0.241μmol/L，能使舒张压下降 0.033～0.432kPa[14]。血铅升高还能引起缺血性心电图改变[14]、慢性间质性肾炎以及慢性肾小管疾病[15]。因此，铅中毒患儿成年以后高血压、心肌梗死、脑卒中和慢性肾功能衰竭的发病率明显增高。Schwartz[3]根据铅和这些疾病之间的关系，得出的研究结论是：如果全美儿童血铅均值下降 0.048μmol/L，每年能减少 63.5 万例高血压、3 200 例心肌梗死、1 300 例脑卒中新发病例，从而使 3 300 人幸免于死，并使更多的人免于丧失劳动力，仅此一项约能节约 100 亿美元以上的费用。

（四）其他

儿童铅中毒还能引起贫血、维生素 D_3 代谢障碍、身材矮小和青少年犯罪等[3]，由此产生的医疗和其他各类费用很难一一数量化，但所有这些费用都将在儿童铅中毒预防取得成效后降低。

三、儿童铅中毒预防的投资/效益比的研究

不同国家儿童铅中毒的原因不同，同一国家在不同时期的病

因也不相同。如六七十年代，含铅汽油是造成美国儿童铅中毒的主要原因，而在目前由于无铅汽油的普遍推广应用，老式公寓内含铅油漆成为儿童铅中毒的主要原因[5]。预防铅中毒的最基本出发点就是要清除环境中铅，这无疑将耗费一定的财力，而财力的投入是否有经济学价值，取决于对投资/效益比（cost/benefit）的分析。

1985 年美国国家环保署委托卫生经济分析专家进行的一项投资/效益比分析研究，旨在决定是否将汽油中的含铅标准从当时的 1.1 克/加仑降为 0.1 克/加仑。研究报告[16]指出，根据 1985 年人口健康和汽车拥有量等的基本信息，预计实施这一“降铅”计划将耗资 9600 万美元，但是取得的卫生经济方面的效益将达到 20.8 亿美元，净效益约 19.8 亿美元，而在实施这一计划的第 2 年，净效益将增达 72.13 亿美元。这一研究资料后来成为政府推行“降铅”计划的依据。也有学者研究了去除老式公寓中含铅油漆中投资/效益比，发现平均每一套公寓除铅的费用是 2225 美元，而由此将节省因可能引起儿童铅中毒所致的费用约 4323 美元，净效益 2090 美元[3]。

由于在过去的 20 年中，美国政府在推广无铅汽油、整修老式住房等方面作了大量的投入，已经得到的效益十分可观。最近 10 年儿童平均血铅水平下降 0.550μmol/L。根据 Schwartz 近期的研究报道[3]，儿童平均血铅水平下降 0.048μmol/L，将产生 172 亿美元的效益。从而不难估算，这 10 年中血铅水平的大幅度下降所产生的经济效益高达 1960 亿美元，远高于期间国家对铅中毒预防和研究投入的总和。

第二节　儿童铅中毒预防的方法和原则

儿童铅中毒预防的措施包括初级预防、次级预防和早期筛查。

初级预防的基本思想是根除铅暴露。初级预防无论是在理论还是实际上来说均是预防铅中毒的最佳途径，也是解决问题的根本办法。但是，要达到这一目标，不但需要政府、环境保护部门乃至全社会的共同努力，还需要相当的时间。

次级预防是在儿童暂时无法脱离铅污染环境的情况下，通过一系列的干预措施，增加儿童在污染环境下对铅毒性作用的抵抗能力。这在初级预防尚不能实现、或尚在实现过程中的情况下，对儿童铅中毒的预防有积极意义。

儿童铅中毒的筛查是对初级预防和次级预防的补充。通过筛查，早期发现铅负荷增高和受铅毒性作用潜在威胁的个体，然后通过个别干预，使其免于受到铅毒性的危害。

儿童铅中毒的预防遵循初级预防为主、次级预防和早期筛查为辅的原则。次级预防和早期筛查不能替代初级预防。

一、初级预防

初级预防的前提是要确定环境中铅的来源，这在技术上往往是最困难的。确定了来源后，才能去除铅源。去除铅源在技术上没有困难，但要付出很大的经济代价。

美国近 20 年来在儿童铅中毒预防方面的取得的成就，是儿童铅中毒初级预防的成功典范。

早在 20 年代起，四乙基铅作为汽油的添加剂，起防爆剂的作用。由于对铅毒性作用以及含铅汽油在其中所起作用的认识，自 70 年代中期开始，美国政府开始致力于降低汽油中铅含量的工作。汽油中铅的用量从 1976 年的 1864.7 吨下降到 1983 年的 515.9 吨。在对 1976～1986 年进行的全美第 2 次全国营养和健康调查（NHANES Ⅱ）的资料进行分析时，研究者[17]惊喜地发现，在这 5 年期间，随着汽油中铅用量的逐年下降，人群中的血铅水平也逐年下降，两者呈极好的相关性（图 2-1）。两者的相关关系在考虑了 SES、营养状况和其他铅暴露源等因素的掺杂作用后，仍有极显著的相关。从图中也可看出，汽油中铅和血铅水平两者的相关性和一致性达到惊人的程度。在 1978 年下半年，由于经济方面的原因，汽油中的铅含量曾一度回升，而同期进行的血铅水平调查也显示出血铅水平的回升。这一资料强烈提示了汽油中的铅含量和血铅水平的相关性。根据统计学推算，当时（指汽油中铅含量下降之前）的汽油中的铅水平可以造成 0.434μmol/L 的血铅

升高，也就是说体内50%以上的铅来自含铅汽油。这一结果还证明，控制汽油中的铅含量确实能有效降低人群中的血铅水平。另外也有一些局部地区的研究也支持上述的结果。如，Billick 等[18]在纽约市对数10万儿童的血铅水平的研究发现，儿童的血铅值和当地的汽油消耗量密切相关。

这些研究结果促使美国国家环保总署考虑进一步降低汽油中的铅含量。该机构组织了一个有流行病学家和卫生经济学家组成的顾问小组，对进一步降低汽油中铅含量的投资/效益比进行研究。研究的结果发现，这一举措所产生的效益将远远超出对此的投入。此研究结果促使国家环保总署在80年代将汽油中含铅量从0.291g/L 降为 0.026g/L。这使得到 1990 年汽油中铅的用量从1983 年的 515.9 吨的基础上，再次下降到 4.7 吨。这一量和 1976 年相比，下降了 99.8%。

除了控制汽油中铅的消耗量外，美国食品和药物局还通过控制食品罐头饮料的含铅量来减少铅随食物的摄入。80 年代以前生产罐头往往使用含铅的焊锡，使得罐头食品或饮料中的铅含量很高。以罐装的奶制品为主食的婴儿每日铅摄入量可高达 97～119μg[19]。研究认为，连续 3 个月每日摄入 60μg 的铅，可使血铅水平上升 0.386μmol/L[20]。可见，在当时食品罐头中的铅也是儿童铅暴露的重要来源之一。在 80 年代中政府通过立法与监督相结合的办法，使整个 80 年代，这一铅的来源大有控制。在 1980 年，47%的罐头为铅所污染，在 1985 年，铅对罐头的污染率为 14%，到 1990 年这一数字降至 0.85%。在 1991 年政府彻底废除了含铅罐头的生产[20]。由于估计当时经罐头中摄入的铅是占食物中总铅量的 42%，因此，罐头中铅的控制使通过食物途径铅的摄入大大减少。研究发现，1982 年每日经食物摄入的铅约 30μg，但在 1991 年每日经食物摄入的铅量降至 1.9μg[21]。

在含铅油漆方面，早在 1978 年美国消费品安全委员会限定上市油漆铅含量必须低于 0.06%。但是在此前建造的住房往往涂有高铅的油漆，特别是在 40 年代前建造的房屋内，油漆的含铅量更高。居住在这种老式住房中的儿童被认为是铅中毒的高危儿

童[22]。在40年代期间，美国政府对政府拥有的老式住房逐步进行了修整，各州也有一些相应的法律（如私房的房东在已被告知所出租的房子存在环境铅毒性危害的前提下，必须对儿童房客的铅中毒负法律责任），促使对老式住房的修缮。在近10年中，使居住在这种高度铅中毒危险的住房中的人数从2400万，下降到2200万[22]。

所有这些初级预防的措施，产生同一个结果：1～5岁儿童的血铅水平从80年代初的0.724μmol/L，下降到80年代末的0.174μmol/L，血铅水平高于0.483μmol/L的儿童的比例从88.2%下降到8.9%[22]。这一重大的进步，无可争辩地证明了初级预防在儿童铅中毒预防方面不可替代的作用，同时也证明了儿童铅中毒是完全可以预防的。

成功的初级预防能够在铅进入机体之前，阻断铅毒性作用的发生。对于通过筛查发现的病例，虽然此时铅已经进入机体，去除环境中的铅能够阻止铅的进一步侵入和毒害，也是十分重要的。

在我国，环境中铅的来源远比美国复杂，清除环境中的污染源的工作难度更大、任务更为艰巨，此有赖于全社会的积极动员，特别是立法部门、政府环保和卫生监督部门和广大民众的积极配合和参与，并从以下几个方面入手：

1. 政府有关部门应加强对铅作业污染的管理，在加强环保设施硬件和环保意识软件建设的同时，尽快安排将铅污染工业迁离人口密集的区域。在工厂内部，应加强对铅作业工人的职业卫生和健康教育，不致工人将职业场所中的铅带到家中，污染室内环境，影响儿童。

2. 加快我国汽油无铅化的进程。许多国家的成功经验已经证明，停止使用含铅汽油将对儿童铅中毒的预防产生肯定的、明确的效果。

3. 相关行业应参照国际标准，尽快制订有关行业标准（如玩具和学习用品中铅含量标准），并对标准的实施加强监督，努力为广大儿童营造一个安全的无铅环境。

二、次级预防

从群体的角度来看，初级预防的作用是有效的、不能替代的，是预防铅中毒的最有效、最彻底的办法。但从个体的角度来看，情形就比较复杂。首先，铅暴露源往往不是单一的，多数情况下是多种铅源一并存在，其中还可能包括一些不易立即识别的隐性的铅源，因此通常不易在短期内将铅暴露量降低到零水平。其次，在一些经济尚不发达的发展中国家或地区，要做到完全彻底的初级预防措施可能在短期内会有困难。由于初级预防的落实往往需要很长的时间环境调查研究和很大的资金投入。在着手准备初级预防或在初级预防实施的同时，对处于铅污染环境下的儿童不加处置显然是不恰当的。因而提出次级预防的概念。次级预防就是要在儿童暂时无法脱离铅污染环境的情况下，通过适当的个体干预的措施，使其铅吸收的量降低到最低程度，以尽量保证铅暴露的儿童少受、甚至不受铅毒性的危害。目前的研究证明，这也是能够做到的[23]。

次级预防通过对父母的宣教和儿童的营养干预来实现。

对父母宣教的目的是通过对父母和儿童一些不当行为的矫正和营养指导，在机体和环境铅污染源之间建立起一道“屏障”，使环境中的铅尽可能少地进入儿童体内。方法和内容已经在第九章第二节中述及。

营养干预是在营养指导的基础上，纠正营养不良、缺铁、缺钙和缺锌等易于增加铅吸收的营养状态，同时通过补充一些对铅吸收有拮抗作用的元素，在机体内的胃肠道和血液池之间建立起另一道“屏障”，使摄入机体的铅尽量不被吸收或少被吸收。

所有 0～6 岁儿童，一旦发现缺铁、缺锌和缺钙等情况，都应该及时地进行纠正。在这种状况下，都能使机体对铅的吸收率明显增加，及时纠正这些营养缺陷能降低铅在胃肠道的吸收率。

研究表明，补充额外的钙质可能会有效减少铅暴露儿童的铅吸收，其理论基础已经在第七章第五节中阐述。沈晓明等[24]首先在动物实验的基础上，对补充钙质作为营养干预对铅中毒预防的

作用进行了初步的临床探讨。研究以铅污染环境中35名儿童为研究对象，进行补钙试验。1个月后，儿童的血铅水平自1.158μmol/L下降至0.676μmol/L，两组的差别有非常显著的统计学意义。为了弥补该实验设计上比较粗糙的缺陷，Markowitz和沈晓明等[25]在美国进行了一项小样本的随机双盲临床对照试验。以随机双盲的原则，给实验组10例铅暴露儿童服用葡萄糖酸钙糖浆，对照组10例铅暴露儿童服用包装、外形均一致的安慰剂。每月观察血铅水平和尿钙排出量。在3个月后，实验组血铅下降0.386μmol/L，对照组下降0.145μmol/L，差别十分显著。实验组儿童无一出现高钙血症。Sargent等[26]在美国进行的另一项研究中将暴露于普通环境的儿童分为两组，实验组通过牛奶补充钙剂，对照组不补钙剂，5个月后实验组血铅比对照组低0.048μmol/L。研究证明，补充钙质确实能减少儿童铅的吸收。

三、儿童铅中毒的筛查

儿童铅中毒的发展是一个缓慢、渐进的过程，随着病情的发展，受累范围越来越广、程度也越来越重。铅中毒早期并无典型或能促使患儿就诊的严重临床表现，但一旦发现，往往血铅水平已经较高，铅的毒性作用也已难以逆转。因此，通过血铅筛查，早期发现高血铅的儿童，对其进行及时的个体干预，以降低铅对儿童机体的毒性作用，这是儿童铅中毒筛查目的。此外，通过对儿童铅中毒筛查资料的分析，有助于评价当地铅污染对儿童的危害，及初级和次级预防所产生的效益（效果）[26]。

（一）筛查对象

由于几乎所有的儿童都受到铅中毒的潜在威胁，儿童铅中毒的筛查面应该覆盖所有的儿童。美国儿科学会指出[7]，儿童铅中毒的筛查应该作为儿童保健的一个重要组成部分，除非有非常翔实的资料（如，经严格抽样的大规模血铅水平调查）能够证明，环境铅污染对儿童的影响在当地确实不存在。

根据美国CDC的建议，下列5组儿童是铅中毒的高危儿童，应作为筛查的重点对象[26]：①兄妹或玩伴已被明确诊断为儿童铅

中毒的6月～6岁的儿童；②父母或同住者从事铅作业劳动的6月～6岁的儿童；③居住于60年代前建造的住房内的6月～6岁的儿童；④居住于冶炼厂、蓄电池厂和其他铅作业工厂区附近的6月～6岁的儿童；⑤有惊厥和其他神经系统症状、腹痛、体格生长迟缓、智能发育落后、多动和其他行为障碍、听觉损害、贫血，但原因不明的儿童。

结合我国的实际情况，由于住房内含铅油漆和涂料对儿童的危害尚不明确，上述第③条有待于进一步的研究。但鉴于含铅汽油与儿童铅吸收的明确关系，以及我国含铅汽油普通使用的实际情况，应加上一条：居住于交通繁忙的马路附近的6月～6岁儿童。

（二）筛查时间

根据研究，儿童在出生以后暴露于有铅的环境中，血铅水平会逐渐升高，根据铅暴露程度的不同，升高的程度和速率也同一样。但生后血铅的变化有一个普遍的规律，即血铅水平的升高多发生在6～12月龄和18～24月龄[27]。据此，美国儿科学会推荐的筛查时间为：9～12月龄时筛查一次，24月龄时重复筛查一次。

美国CDC规定更为详细的时间表，具体为：

1. 高危儿童　符合上述5条之一者为高危儿童。高危儿童应在生后第6个月开始血铅筛查，如果：①血铅水平＜0.483μmol/L，儿童应每6月筛查一次，连续2次血铅测定在0.483μmol/L以下，筛查频率降为每年一次，直到6岁；②血铅水平在0.483～0.676μmol/L，儿童应每3～4月筛查一次，连续2次测定结果在0.483μmol/L以下，或3次测定结果在0.724μmol/L以下，可将筛查频率降为每年一次，直到6岁。

2. 普通儿童（非高危儿童）　不属上述5条之列的普通儿童，可在12月龄时开始筛查，如果：①血铅水平＜0.483μmol/L，可在24月龄时再重复一次；②血铅水平在0.483～0.676μmol/L，儿童应每3～4月筛查一次，连续2次测定结果在0.483μmol/L以下，或3次测定结果在0.724μmol/L以下，可在1年后重复一次。

无论是高危儿童还是普通儿童，如果血铅水平超过

0.724μmol/L，可根据第九章第一节的方案进行处理。

（三）筛查方法

1. EP 筛查法 1985 年美国 CDC 制定的儿童铅中毒的诊断标准为血铅水平≥1.207μmol/L，同时 EP≥0.622μmol/L。针对这一标准，CDC 推荐 EP 筛查法，具体方法是：现对筛查对象进行 EP 测定，如 EP＜0.622μmol/L，筛查结果为阴性。如 EP≥0.622μmol/L，再进行血铅测定，如同时血铅≥1.207μmol/L，则为铅中毒筛查阳性[28]。

以 EP 为主的筛查法的优点是，用 EP 测定的方法作为初筛，使相当一部分 EP 不高的儿童免于进一步静脉血血铅测定。既减少了工作量，也减少了被筛查儿童的痛苦。由于 EP 测定比血铅测定方便、省钱，不需昂贵的设备，节约了筛查的开支。

2. 血铅筛查法 在 80 年代，由于初级预防的成功实施，美国儿童的血铅水平有大幅度下降。同时，研究工作的深入，也发现血铅水平在 0.483～1.207μmol/L 这一既往认为是安全的范围，其实对儿童有害，因此将儿童铅中毒的诊断标准改为 0.483μmol/L。

但是，研究发现，EP 对血铅在 0.483～1.207μmol/L 范围的低水平铅毒性作用不够敏感，甚至在血铅水平 1.207μmol/L 时，即会出现部分假阴性[29]。因此，在 1991 年发表的新的儿童铅中毒指南中，CDC 推荐以直接血铅筛查代替传统的 EP 筛查[26]。

考虑到可推广性和普及性，血铅筛查可以微量末梢毛细血管血方法代替静脉血方法，但在微量血方法测定血铅超过 0.724μmol/L时，应用静脉血方法重复。一般要求，血铅在0.724～0.917μmol/L，在一月内重复；血铅在 0.965～2.123μmol/L，在一周内重复；血铅在 2.172～3.330μmol/L，在 48 小时重复；血铅在 3.378μmol/L 以上，应在 24 小时内尽早重复[26]。

参考文献

1 Bellinger DC. Interpreting the literature on lead and child development: The neglected role of the "experimental system". Neurotoxicol Teratol,

1995, 17 : 201
2 沈晓明，等．铅与儿童生长发育．国外医学儿科分册，1991，18 : 77
3 Schwartz J. Social benefits of reducing lead exposure. Environ Res, 1993, 66 : 105
4 沈晓明，等．儿童铅中毒预防的经济效益．国外医学妇幼卫生分册，1994，5 : 162
5 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta: CDC, 1991. 51－64
6 Needleman HL. Low level lead exposure: The clinical implication of current research. New York: Raven press, 1980. 299－315
7 American Academy of Pediatrics. Lead poisoning: From screening to primary prevention. Pediatrics, 1993, 92 : 176
8 Barth MC, et al. A survey of the literature regarding the relationship between measure of IQ and income. Washington DC: ICF, 1984. 1
9 Winder C. Lead, production and development. Neurotoxicology, 1993, 14 : 303
10 Dietrich KN, et al. Early effects of fetal lead exposure: Neurobehavioral findings at 6 months. Int J Biosc Res, 1986, 8 : 151
11 Bellinger D, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med, 1987, 316 : 1037
12 Bellinger D, et al. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long－term follow－up study. Pediatrics, 1992, 90 : 855
13 Dietrich KN, et al. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intllectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. Neurotoxicol Teratol, 1993, 15 : 37
14 Schwartz J, et al. Lead, blood pressure and cardiovascular diseases in men and women. Environ Health Perpect, 1991, 91 : 71
15 Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. Toxicol Lett, 1989, 46 : 153
16 Shukla R. Lead exposure and growth in the early preschool children. Pediatrics, 1991, 88 : 886
17 Annest JL, et al. Chronological trends in blood lead levels between 1976

and 1980. N Engl J Med. 1983, 308：1373

18 Billick IH, et al. Analysis of pediatric blood lead levels in New York City for 1970—1976. Environ Health Perspect, 1979, 31：183

19 Rye JE, et al. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. Am J Dis Child, 1983, 137：886

20 Kolbye ACJ. Food exposures to lead. Environ Health Perspect, 1974, 7：65

21 Bolger PM, et al. Reductions in dietary lead exposure in the United States. Chem Speciation Bioavailability, 1991, 3：31

22 Pirkle JL, et al. The decline in blood lead levels in the United States. JAMA, 1994, 272：284

23 Sargent JD, et al. The role of nutrition in the prevention of lead poisoning in children. Pediatr Ann, 1994, 23：636

24 沈晓明，等．钙对铅毒性作用的预防性干预作用：实验研究和临床验证．中华儿童保健杂志，1993，1：197

25 Markowitz ME, et al. Calcium supplementation in the treatment of moderately lead poisoned children. Pediatr Res, 1996, 39 (4-2) ：109A

26 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta：CDC, 1991. 39—50

27 Clark CS, et al. Condition and type of housing as an indicator of potential environmental lead exposure and pediatric blood lead levels. Environ Res, 1985, 38：46

28 Center for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta：CDC, 1985. 8—12

29 McElvaine MD, et al. Evaluation of the erythrocyte protoporphyrin test as a screen for elevated blood lead levels. J Pediatr, 1991, 119：548

（沈晓明）